

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-331067

(43)Date of publication of application : 14.12.1993

(51)Int.Cl.

A61K 31/66

A61K 37/64

C07F 9/32

C07F 9/36

(21)Application number : 02-419203

(71)Applicant : HOECHST AG

(22)Date of filing : 14.12.1990

(72)Inventor : BUDT KARL-HEINZ
PEYMAN ANUSCHIRWAN

(30)Priority

Priority number : 89 3941607
90 4018942Priority date : 16.12.1989
13.06.1990

Priority country : DE

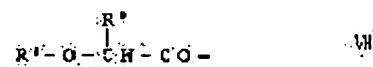
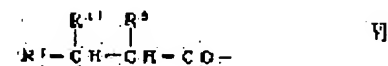
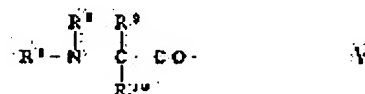
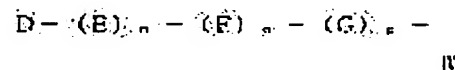
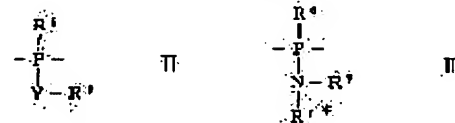
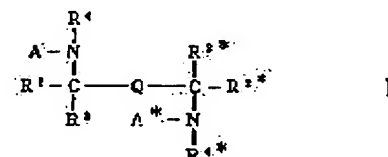
DE

(54) INHIBITOR OF RETROVIRAL PROTEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound, capable of inhibiting actions of a retrovirus protease and useful for treating AIDS.

CONSTITUTION: This inhibitor comprises a compound represented by formula I [Q is represented by formula II or III or S(O)_m [Y is O or S; R5 is H, an alkyl, an alkenyl, an aryl, etc.; R6 is O or S; R7 is H, an alkyl, an aryl, an arylalkyl, etc.; (m) is 0-2]; A is represented by formula IV [E, F and G are each an amino acid, an imino acid, etc.; D is R1, formula V to VII [R1 is H, carboxyl, an alkyl, an aryl, a cycloalkyl, R1a-W (R1a is H, carboxyl, an alkyl, etc.; W is CO, CS, S, SO, etc.), glycosyl, etc.; R8 is H or an alkyl; R9 is H, an alkyl, OH, etc.; R10 is H or an alkyl; R11 is H, OH, an alkanoyloxy, etc.]]; R2 is R1 except glycosyl or, together with R4, forms a 5- to a 12-membered mono- or bicyclic ring system or, together with R3, forms a 3- to a 12-membered ring system; R3 is H or an alkyl; R4 is H or an alkyl; groups with * are same as those without *, e.g. bis (tertiary butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.11.1993

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 12.03.1996

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2816253

* NOTICES *

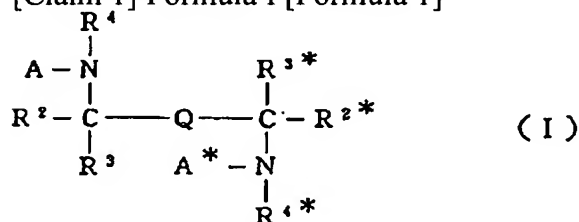
JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

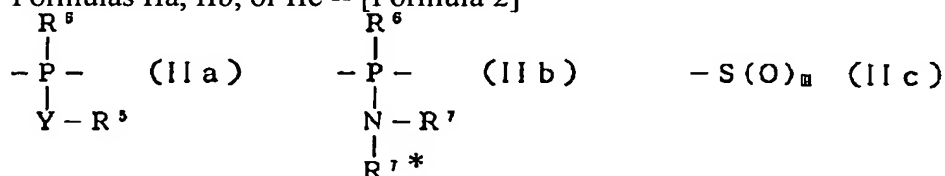
CLAIMS

[Claim(s)]

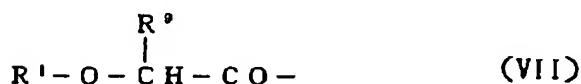
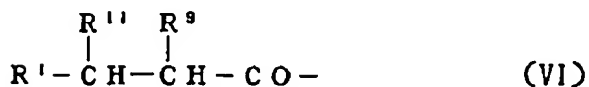
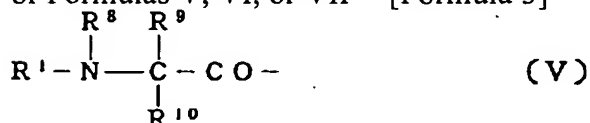
[Claim 1] Formula I [Formula 1]



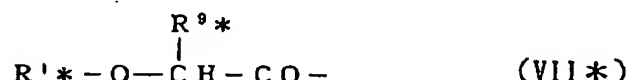
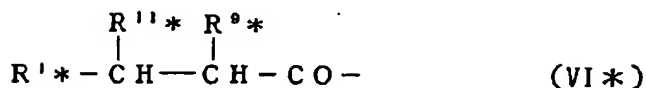
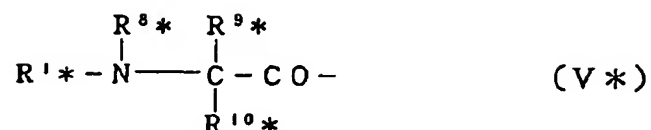
***** and its salt which can be permitted physiologically. the above-mentioned formula -- setting -- Q -- Formulas IIa, IIb, or IIc -- [Formula 2]



It is a ** machine, and Y is oxygen or sulfur, and m is 0, 1, or 2. A Formula IVD-(E) n-(F) o-(G) p- It is the radical of IV and A* is the radical of formula IV*D*-(E*) n*-(F*) o*-(G*) p*-. E, E*, F, F*, G, and G* respectively -- mutual -- becoming independent -- natural or non-natural amino acid, aza-amino acid, or imino acid -- it is -- n, n*, o, o*, p, and p* -- respectively -- becoming independent -- 0 or 1 -- it is -- D -- R1 or Formulas V, VI, or VII -- [Formula 3]



a ** machine -- it is -- and D* -- R1* or formula V*, VI*, or VII* -- [Formula 4]



It is a ** machine and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen (a1), carboxyl, and C1-(C18)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on and the case Mercapto, the hydroxyl, C1-(C7)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanoloxy, carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, F, Cl, Br, I, amino, the amidino that may be permuted by 1, 2, or three C1-(C8)-alkyl groups depending on the case, Depending on the case, by 1 or two benzyloxycarbonyl radicals, or the guanidino which may be permuted by 1, 2, 3, or four C1-(C8)-alkyl groups, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonylamino, phenyl -(C1-C4)- Alkoxy ** 9-fluorenyl methoxycarbonylamino, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, C1-(C6)-alkyl sulfinyl, C1-(C6)-alkylthio, By the same or a different radical to three pieces which consist of hydronalium KUSUAMINO, hydronalium KUSUIMINO, sulfamoyl, sulfo, the carboxamide, the formyl, hydrazono, imino ** radicals CONR 12R13, or radicals of CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanoloxy to five pieces, 1 and two forks are 3 ring type (C3-C18)-cycloalkyl, and C3-(C18)-cycloalkyl. -(C1-C6)- a cycloalkyl part among an alkyl [type In each case depending on the case F, Cl, Br, I, carboxyl, C1-carbamoyl, carboxy methoxy, hydroxyl, and (C7)-alkoxy ** C1-(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkyloxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, G (C1-C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, Amidino, hydronalium KUSUAMINO, hydronalium KUSUIMINO, hydrazono, imino ** Guanidino, C1-a (C6)-alkoxy sulfonyl, C1-(C6)-alkoxy sulfinyl, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, C6-(C12)-aryl -(C1-C4)- Alkoxycarbonylamino, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, and trifluoromethyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkyl or (C6-C14) - aryl -(C3-C8)- In each case, an aryl part is set among a cycloalkyl [type. Depending on the case, they are F, Cl, Br, I, the hydroxyl, Monod, G, or trihydroxy. -(C1-C4)- Alkyl, Trifluoromethyl, the formyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, Nitroglycerine, C1-C1-(C7)-alkoxy *(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7) alkylamino, carboxyl, carboxy methoxy, Amino (C1-C7)-alkyl, C1-(C7)-alkylamino -(C1-C7)- Alkyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C1-C7)- Alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl methoxy, carbamoyl, sulfamoyl, C1-a (C7)-alkoxy sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, Sulfo -(C1-C8)- Alkyl, guanidino -(C1-C8)- 1 from the system which consists of alkyl and (C1-C6) - alkoxycarbonylamino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkyl -(C1-C4)- Alkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkoxy -(C1-C4)- Alkyl, Het-thio -(C1-C6)- Alkyl, Het-thio -(C3-C8)- In each case, cycloalkyl and Het-thio-(C3-C8)-cycloalkyl-(C1-C4)-alkyl [Het are set. It is the radical of a part type ring system of 5 - 7 member, or the bicyclic ring system of 8 - 10 member, and this radical is benzo. - You may condense. You may be aromaticity and hydrogenation may be carried out partially or completely. 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO2 as a different-species element may be contained. 1-6 hydroxyl may permute and (a1) was defined to -(C6-C14) aryl depending on the case -- as -- and (or) OKISO -- Monod -- or [that they are G,] by which the Tori permutation may be carried out, a radical NR 12R13, or NR12*R13*] -- or (a2) -- Formula VIII or VIII* R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*)

It is as having set R1a and R1a*, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. And W or W* CO, -CS-, -O-CO-, -SO2-, -SO-, -S-, -NHSO2-, -NHCO -- CH -- (-- OH --) -- N -- (-- OH --) - or - CO-V - (the inside of a formula and V are peptides which have 1-10 amino acid) -- it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and them, respectively. [the saturation of 1 which may carry out owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members, and may contain one

sulfur atom (this atom may oxidize to the sulfoxide or the sulfone depending on the case) except for carbon, or a 2 ring type, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] or (a3) -- the aldotetrose which exists naturally, and aldopentose -- Aldohexose, ketopentose, ketohexose, a deoxy aldose, Are GURUKO furanosyl or a glucopyranosyl radical preferably, and R2 and R2* become independent mutually. the glycosyl group guided from an amino aldose, oligosaccharide, and these stereoisomers -- Or (a2) it becomes together with the atom which is as having set and having given the definition as R1 and R1*, respectively, or has combined R4, R4*, and these, respectively. (a1) It becomes together with the saturation of 1 which has 5-12 ring members, or a 2 ring type, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R3, R3*, and these, respectively. The ring system of partial saturation is formed in the annular saturation or the partial target which has 3-12 ring members. R3 and R3* They are hydrogen or (C1-C3) - alkyl independently mutual, respectively. R4 and R4* They are hydrogen or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R5 Hydrogen, C1-(C20)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, C6-(C20)-aryl, Depending on the case, a C3-(C8)-cycloalkyl [this radical The hydroxyl, Alkoxy ** carboxyl, alkanoloxo, alkoxy carbonyl,] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, or dialkylamino, It is 1Eq or the phosphate prodrug of a cation which can be permitted pharmacologically. R6 They are oxygen or sulfur. R7 and R7* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen, C1-(C20)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C6-(C20)-aryl, and C7-(C20)-arylated alkyl -- [-- each of these radicals depending on the case The hydroxyl, alkoxy ** carboxyl, alkanoloxo, alkoxy carbonyl, The ring which is] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, and dialkylamino, or becomes one clue and has 2-6 carbon atoms is formed. R8 and R8* independently mutually, respectively [whether they are hydrogen or (C1-C8) - alkyl and] Or form the ring system of partial saturation in the saturation or the partial target of 1 which becomes together with the atom which has combined R9, R9*, and these, respectively, and has 5-12 ring members, or a 2 ring type, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. [whether it is as having set, respectively (a1) and having given the definition as R1 and R1* or they are the hydroxyl or (C1-C4) - alkanoloxo, respectively, and] Or [the annular saturation which becomes together with the atom which has combined R10, R10*, and these, respectively, and has 3-12 ring members, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out. Or except for carbon moreover One sulfur atom (this by the case) Or the ring system (the ring system may be permuted by amino depending on the case) of partial saturation is formed partially. it oxidizes to a ** sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may contain one nitrogen atom or you may contain, or a 2 ring type -- R10 and R10* are hydrogen or (C1-C6) - alkyl independently mutual, respectively. R11 and R11* They are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanoloxo, or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R12, R12*, R13, and R13* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen and a C1-(C8)-alkyl [this alkyl group Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino,] which may be permuted by mercapto, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C3-(C7)-cycloalkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl, and C6-(C14)-aryl-(C1-C4)-alkoxy carbonyl -- [-- each of these radicals] which may be permuted in the aryl part as indicated to R1 and R1*, Het or Het -(C1-C4)- [whether it is alkyl [defined as having indicated Het to R1 and R1*], and] Or R12 and R13 or R12*, and R13* It becomes together with the nitrogen atom which has combined these. As other ring members other than carbon Or partial saturation or the ring system of aromaticity is formed partially. moreover, the saturation of a part type which may be permuted by - alkyl and it may contain 1 or two nitrogen atoms, one sulfur atom, or one oxygen atom (C1-C4), or a 2 ring type -- One piece or two amide groups or more in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I (-CONH-) - CH₂NR₁₄-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis- ***** transformer), -COCH₂-, -CH(OH) CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, -P(O) (OR₁₅) CH₂-, and -P (O) (OR₁₅) NH - Or if there is nothing as if, the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and R14 and R15 are hydrogen or (C1-C4) - alkyl independently mutual, respectively.

[Claim 2] * In each case, the radical and notation which it has and which it does not reach and have set, and are the compound of the same formula I according to claim 1.

[Claim 3] Q is the radical of Formulas IIa or IIb, and Y is oxygen or sulfur, are as A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p, and p* having mentioned above, and E, E*, F, F*, G, and G* becomes independent, respectively. Are natural or non-natural the alpha-amino acid or alpha-imino acid, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. (a1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C12)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may

be unsaturated in single. Depending on and the case The hydroxyl, C1-(C4)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanoloxy, Carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, F, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonylamino, 9-fluorenyl methoxycarbonylamino, By the same or a different radical to two from the system which consists of C1-(C4)-alkyl sulfonyl, a radical CONR 12R13, or CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanoloxy to four pieces, 1 or 2 ring type (C3-C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C6)- an alkyl [cycloalkyl part In each case depending on the case F, carboxyl, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy *(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C4)-alkylamino, and G (C1-C4)-alkylamino, C6-(C10)-aryl, C6-(C10)-aryl -(C1-C6)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, Hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, C1-C1-(C4)-alkoxy *(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy KABONIRU, Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino, 1 from the system which consists of carboxyl, carbamoyl, and C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C5-C6)- Cycloalkyl, Het-thio-(C1-C4)- alkyl and Het-thio-(C5-C6)-cycloalkyl [Het -- each case -- setting -- a part type of 5 - 6 member, or the bicyclic ring system (or hydrogenation may be carried out completely this -- the thing of aromatic series -- it is -- partial -- hydrogenation --) of 8 - 10 member 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO2 as a different-species element may be contained. one - four -- a piece -- the hydroxyl -- permuting -- having -- **** -- and -- a case -- (-- a -- one --) -- setting - (C6-C10) -- aryl -- receiving -- having given the definition -- as -- Monod -- or -- G -- a permutation -- carrying out -- having -- **** -- a radical -- it is --] -- or -- a radical -- NR -- 12 -- R -- 13 -- or -- NR -- 12 -- * -- R -- 13 -- * -- it is -- or -- Or (a2) Formula VIII or VIII* R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*)

It is as R1a and R1a* having set, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. W and W* And -CO-, - O-CO - - SO -- two - - SO - - S - - NHCO - or - CH -- (-- OH --) - it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-8 ring members is carried out. Except for carbon Moreover, [the saturation of a part type which may contain one sulfur atom (this may oxidize to the sulfoxide and the sulfone depending on the case), or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] Or (a3) are the glycosyl group which was defined as claim 1, and R2 and R2* become independent mutually, respectively. (b1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C10)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on the case The hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy *(C7)-alkylthio, C1-(C7)-alkyl sulfinyl, C1-(C7)-alkyl sulfonyl, C1-(C7)-alkanoloxy, Carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, Cl, Br, Amino, amidino, guanidino, N, and N1-G (benzyloxycarbonyl)-guanidino, Carbamoyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, the same or a different radical to three from the system which consists of C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonylamino, or 9-fluorenyl methoxycarbonylamino may permute --] -- C3-(C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, I, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy *(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, 1 from the system which consists of amino and trifluoromethyl, 2, or three] which may be permuted by the same or different radical and Het-(C1-C6)-alkyl [Het(s) As a ring member, at least one carbon atom, Owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of 1-4 nitrogen atoms, 1-2 sulfur atoms, and (or) the 1-2 oxygen atoms is carried out. by the case Pass and [whether it is] by which hydrogenation may be carried out partially or completely depending on the case of a part type of Monod, 5- by which the JI permutation may be carried out, or 6-member, or the 2 ring type of 9 - 10-member as indicated to claim 1 to the ** aryl part and which is the radical of a terrorism aromatic compound, and] Or (b2) it becomes together with the atom which has combined R4, R4*, and these, respectively, and they are a pyrrolidine or a piperidine (these each). moreover, cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- condensing -- **** -- whether it forms Or become together with the atom which has combined R3, R3*, and these, respectively, form the ring system of partial saturation in the annular saturation or the partial target which has 3-8 ring members, and R3 and R3* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, methyl, or ethyl and R4 and R4* become independent mutually, respectively. They are hydrogen, and C1-(C4)-alkyl. R5 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl, C2-(C6)-alkenyl or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, 1 Eq of C6-(C10)-aryl, and the cation that can be permitted pharmacologically, They are glyceryl ester, 1, 2-JI fatty-acid glyceryl triester, O-acyloxy alkyl

ester, or 1-methyl-2-nitro ethyl ester. R6 is oxygen or sulfur, are as R7 having indicated to claim 1, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which are hydrogen, and C1-(C8)-alkyl, or has combined R9, R9*, and these, respectively. A pyrrolidine or a piperidine (these each) Form and R9 and R9* become independent mutually, respectively. further -- cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- it can condense -- It becomes together with the atom which is as having defined (b1) as R2 and R2*, respectively, is - alkanoloxo, or has combined R10, R10*, and these, respectively. It becomes together with the annular saturation which has 5-12 ring members, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R11, R11*, and these, respectively. Owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out, and it is one sulfur atom (this) besides carbon again. Or form the ring system of partial saturation partially and R10 and R10* become independent mutually, respectively. depending on the case, it oxidizes to a sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may be contained, or a 2 ring type -- Are hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanoloxo, or (C1-C4) - alkyl, and R12, R12*, R13, and R13* become independent mutually, respectively. hydrogen, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this -- amino, and C1-(C4)-alkylamino --] which may be permuted by G (C1-C4) alkylamino, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and C6-(C10)-aryl -- [-- this] which may be permuted as indicated to R1 and R1*, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- alkoxy carbonyl, Het, or Het-(C1-C4)-alkyl [Het] defined as having indicated to R1 and R1* -- it is -- 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I, or two amide groups or more (-CONH-) -CH₂NR₁₄- and -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, and -CH(OH) CH₂ - the radical which consists of -COO- or -- otherwise, the compound of claims 1-2 whose R14 the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and is hydrogen or (C1-C4) - alkyl given [which] in a term and its salt which can be permitted physiologically. [Claim 4] Q is the radical of Formulas IIa or IIb, are as Y, A, A*, D, D*, n, n*, o, and o* having indicated to claim 1, p and p* is 1, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C10)-alkyl, C3-(C8)-cycloalkyl, C3-(C8)-cycloalkyl-(C1-C10)-alkyl and phenyl-(C1-C8)-alkyl -- [-- this] which may be permuted as the phenyl part was indicated to claim 3, Triphenyl -(C1-C4)- Alkyl, Monod taken care of depending on the case, or G amino -(C1-C10)- Alkyl, Or amino [-(C1-C4)- Alkyl,] - (C6-C10)- Aryl -(C1-C4)- Alkyl or amino -(C3-C10)- Cycloalkyl Monod, G, tree, and tetrapod -, PENTA -, or hexa hydroxy -(C1-C10)- Alkyl or - alkanoyl, C1-(C4)-alkoxy -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfonyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfinyl, Monod, G, a tree, or tetrapod -(C1-C8)- Alkanoloxo -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C11)-alkanoyl, amino protected depending on the case -(C1-C11)- Alkanoyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C2-C11)- Alkanoyl, C3-(C9)-cycloalkyl carbonyl, - (C3-C9) cycloalkyl carbonyl by which the amino permutation was carried out, Amino - Permuted - (C3-C9) cycloalkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, benzoyl, benzenesulphonyl or (C6-C10) - aryl-(C1-C4)-alkyl carbonyl, and - sulfonyl -- [-- these each depending on the case, amino, a halogen, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- C1-(C10)-alkoxy carbonyl, permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkoxy carbonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C8)- Alkyl, C3-(C10)-cycloalkyl -(C1-C8)- Alkyl, or (C1-C10) - alkyl -- [-- these each] permuted by the amino and the hydroxyl which were protected depending on the case, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, keto HEKISOSHIRU, keto pen tosyl, A deoxy HEKISO keto sill, a deoxy PENTO keto sill, ARUDOHEKISOSHIRU, ARUDO pen tosyl, deoxy HEKISOARUDOSHIRU, deoxy pen tor RUDOSHIRU, 2-amino-2-deoxy HEKISOSHIRU, 2-acetamide-2-deoxy HEKISOSHIRU, Lactosyl or a malto sill [it can be united sugar in a pyranose or a furanose gestalt], Het -(C1-C6)- Alkyl, Het-carbonyl, or a sulfonyl, Het -(C1-C6)- Alkyl carbonyl or - sulfonyl, Het-mercapto -(C1-C6)- alkyl carbonyl or - sulfonyl [Het In each case A furil, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, Isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thoria ZORIRU, pyridyl, Pyrimidyl, pyrazinyl one, pilus DAJINIRU, thoriadinyl, pyrrolidyl, Piperidyl, piperazinyl one, morpholino, thio morpholino, a tetrahydro furil, tetrahydro pyrrol, tetrahydro thienyl, the indolyl, quinolyl, or iso quinolyl -- [-- again These C1-C1-(C4)-alkyl, and (C4)-alkoxy ** C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, It is 1 or two] from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod or G (C1-C4) alkylamino, and oxide which may be permuted by the same or different radical. R2 and R2* -- respectively -- mutual -- becoming independent -- hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this Depending on the case, the hydroxyl, C1-C1-(C4)-alkoxy *(C4)-alkylthio, C1-(C4)-alkyl sulfinyl, C1-(C4)-alkyl sulfonyl, C1-(C4)-alkanoloxo, carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, amidino, guanidino, N, and N1-G (benzyloxycarbonyl)-guanidino, Carbamoyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C3)- Alkoxy carbonyl, the same or a different radical to two

from the system which consists of C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, and C6-(C10)-aryl-(C1-C3)-alkoxycarbonylamino may permute --] -- C3-(C10)-cycloalkyl, C3-(C10)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C10)-aryl, C6-(C10)-aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, 1 from the system which consists of C1-C1-(C4)-alkoxy *(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and amino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Or Het-(C1-C4)-alkyl [Het Whether it is defined as receiving R1 and R1* Or a furil, pyrazolyl, Are] which is ** NZOCHI enyl, the indolyl, or thienyl, and R3 and R3* are hydrogen or methyl independently mutual, respectively, and R4 and R4* become independent mutually, respectively. It is hydrogen or methyl, R5, R6, and R7 are as having indicated to claim 3, and it is R8 and R8. * Independently mutually, respectively [whether they are hydrogen methyl, ethyl or n-propyl and] Or it becomes together with the atom which has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. It is defined as receiving R2 and R2*, or (C1-C8) becomes together with the atom which is - alkanoloxo or has combined R10, R10*, and these, respectively. Form the annular ring system which has 5-7 ring members, or become together with R11 and R11*, respectively, and a thio chroman system [the sulfur atom may oxidize to the sulfone depending on the case] is formed. R10 and R10* are hydrogen or methyl independently mutual, respectively. R11 and R11* are as having indicated to claim 3. 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I or two or more amide groups (-CONH-) The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-3 whose R14 you may permute as it was defined as claim 3, and is hydrogen or methyl given. [which] in a term.

[Claim 5] Q is the radical of Formula IIa and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, C1-(C8)-Monod, G, or a trihydroxy alkyl sulfonyl, Hydroxy -(C1-C10)- Alkanoyl, Monod, G, tree, or tetrapod-hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, C1-(C8)-alkanoloxo -(C1-C10)- Alkyl, 1, 2-diacetoxy ethyl, 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, C1-(C11)-alkanoyl, amino -(C1-C11)- Alkanoyl, N -(C1-C4)- Alkoxycarbonylamino -(C1-C8)- Alkyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C2-C11)- Alkanoyl, C3-(C9)-cycloalkyl carbonyl, amino -(C3-C8)- Cycloalkyl carbonyl, Amino -(C3-C8)- A cycloalkyl sulfonyl, phenyl, triphenyl -(C1-C2)- Alkyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- Alkyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, benzoyl or benzenesulphonyl -- [-- these each depending on the case, a halogen, amino, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by alkoxy (C1-C7) carbonyl --] -- a benzyl sulfonyl, benzyl sulfinyl, or benzyl thio -- [-- these each depending on the case, a halogen, amino, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- amino, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, and C1-(C12)-alkanoyl -- [-- this] which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, Amino-permutation (C6-C10) aryl - or (C3-C10) - cycloalkyl which may be protected depending on the case -(C1-C4)- Alkyl or (C1-C8) - alkyl, C1-(C10)-alkoxy carbonyl, permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkoxy carbonyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, a 1-deoxy HEKISO keto sill, or a 1-deoxy PENTO keto sill, HEKISOSHIRU or pen tosyl, 6-deoxy HEKISOSHIRU, aminosugar residue, Lactosyl and a malto sill [sugar can be in a pyranose or a furanose gestalt unitedly], Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, Het - (C1-C6)- Alkyl, Het -(C1-C6)- Alkanoyl, Het-mercapto -(C1-C3)- alkyl carbonyl and [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These C1-(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, Are 1 or two] from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino which may be permuted by the same or different radical, and R2 and R2* become independent, respectively. Hydrogen, carboxyl, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclohexyl, Cyclopentyl methyl, cyclohexyl methyl, cycloheptyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, 1-deca hydronalium naphthyl methyl, 2-deca hydronalium naphthyl methyl, phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, The 3rd 4-butoxy benzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 2, 4-dimethoxy benzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, Methyl, 4-chloro benzyl, hydroxymethyl, (Benzodioxolane-4-IRU) 1-hydroxyethyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, 4-pyridyl methyl, 2-(4-pyridyl) ethyl, 2-thienyl methyl, 3-thienyl methyl, 2-(2-thienyl) ethyl, 2-(3-thienyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, Indore-3-ylmethyl, methyl (1-methyl imidazole-4-IRU), Imidazole-4-ylmethyl, imidazole-1-ylmethyl, 2-thiazolyl methyl, 3-pyrazolyl methyl, 4-pyrimidyl methyl, the 2-[benzob] thienyl methyl, The 3-[benzob] thienyl methyl, 2-furil methyl, 2-(methylthio) ethyl, They are 2-(methyl sulfinyl) ethyl and 2-(methyl sulfonyl) ethyl. R3, R3*, R⁴, R4*, R10, and R10* Are hydrogen, respectively, and R5 is 1Eq of hydrogen, C1-(C6)-alkyl, or the cation that can be permitted pharmacologically, R6 is oxygen, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes

together with the atom which is hydrogen or has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. Whether it defines as R2 and R2*, respectively Or the hydroxyl, Acetoxy, the 3rd butoxy methyl, 3-guanidino propyl, carbamoyl methyl, Carbamoyl ethyl, carboxymethyl, carboxy ethyl, mercaptomethyl, ethyl (1-mercapto-1-methyl), aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-amino butyl, N, and N-dimethylamino, N, N1 - G benzyloxycarbonyl guanidino propyl, 2-benzyloxy carbonylethyl, They are benzyloxy carbonylmethyl or 4-benzyl carbonylamino butyl. R11 and R11* They are hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy independently mutual, respectively. 1 in the principal chain of the compound which this invention mentioned above, or two or more amide groups (-CONH-) may be permuted from -CH2NR14- or -CH(OH) CH2-. The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-4 whose R14 is hydrogen or methyl given [which] in a term.

[Claim 6] Q is the radical of Formula IIa and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-Monod, or a dihydroxy alkyl sulfonyl, Monod, G, or trihydroxy -(C1-C3)- Alkyl, C1-(C8)-alkoxy carbonyl, C6-(C10)-aryl-(C1-C4) alkoxy carbonyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, C1-(C4)-alkanoloxy -(C1-C6)- Alkyl, 1, 2-diacetoxy ethyl, 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, phenyl, triphenylmethyl, C6-(C10)-aryl-(C1-C4)-alkyl, and benzenesulphonyl -- [-- this] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, a benzyl sulfonyl, - sulfinyl, or - thio -- [-- these] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, Het -(C1-C4)- alkanoyl and Het-mercapto-(C1-C3)-alkyl carbonyl [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These radicals Methyl, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the group which consists of amino and (C1-C4) - alkoxycarbonylamino, amino-(C3-C6)-cycloalkyl carbonyl, and C1-(C8)-alkanoyl -- [-- this] which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, Amino-permutation phenyl - or cyclohexyl which may be protected depending on the case -(C1-C6)- Alkyl, Amino, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, A 1-deoxy HEKISO keto sill or a 1-deoxy PENTO keto sill, HEKISOSHIRU, or the sugar of which pen tosyl [association was done Are] which can be in a pyranose or a furanose gestalt, and R2 and R2* become independent mutually, respectively. Hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, Isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclopentyl methyl, Cyclohexyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, phenyl, Benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, 4-methoxybenzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, They are 4-pyridyl methyl or 2-(4-pyridyl) ethyl. R3, R3*, R4, R4*, R10, and R10* are hydrogen, respectively, and are defined as R5 and R6 having defined it as claim 5, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which is hydrogen or has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. Are as having defined claim 5 as R9 and R9*, respectively, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. They are hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy. 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of this invention or two or more amide groups (-CONH-) - The compound and its salt which can be permitted pharmacologically of claims 1-5 which may be permuted by CH2NH- or -CH(OH) CH2- given [which] in a term.

[Claim 7] * In each case, the radical and notation which it has and which reach and do not have * are the same. Q is the radical of Formula IIa and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Nva, Nle, Phe, It is Tyr, Asp, or Glu and is the radical of] whose n+o+p is 0 or 1. D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C2)- Alkyl, triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or (C6-C10) - aryl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or benzyl, and R3, R4, R8, R10, and R11 are hydrogen. R6 is oxygen. R9 Hydrogen, n-propyl, isopropyl, n-butyl, the 2nd butyl, isobutyl, benzyl, carboxymethyl, Carboxy ethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-6 which are 2-(methyl sulfinyl) ethyl, 2-(methyl sulfonyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, or Indore-3-ylmethyl given [which] in a term.

[Claim 8] * In each case, the radical and notation which it has and which reach and do not have * are the same. Q is the radical of Formula IIa and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type They are Val, Phe, Ile, or Asp. And n+o+p It is the radical of] which is 0 or 1, and D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 is hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, and phenyl. -(C1-C2)- Alkyl, Triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or phenyl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or ** NJIRU. R3, R4, R8, R10,

and R11 It is hydrogen and R5 is hydrogen or (C1-C4) - alkyl. R6 is oxygen. R9 Hydrogen, isopropyl, the 2nd butyl, The compound and its salt which can be permitted physiologically of claims 1-7 which are benzyl, carboxymethyl, 1-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, or Indore-2-ylmethyl given [which] in a term.

[Claim 9] The process of the compound of the formula (I) of claims 1-8 which are made to carry out coupling of the fragmentation which has an end carboxyl group, or its reactant derivative to the corresponding fragmentation which has an isolation amino group, and remove the protective group introduced temporarily [in order to protect other functionality radicals if needed], and consist of changing the compound obtained by this approach if needed into that salt that can be permitted physiologically given [which] in a term.

[Claim 10] Use of the compound of the formula (I) of claims 1-8 as physic given [which] in a term.

[Claim 11] Use of the compound of the formula (I) of claims 1-8 as an inhibitor of a retrovirus protease given [which] in a term.

[Claim 12] Use of the compound of the formula (I) of claims 1-8 for the therapy of acquired immune deficiency syndrome given [which] in a term.

[Claim 13] The pharmacological constituent containing the compound of claims 1-8 given [which] in a term.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001] This invention relates to the physic containing use of the process of the matter which checks an operation of a retrovirus protease, and this matter, and this matter, and this matter. " -- acquired immune deficiency syndrome -- " (AIDS) -- etiology ---like -- a cause -- being the so-called -- a human immunodeficiency virus (HIV) -- it is -- [-- F . -- Barre-Sinoussi -- etc. -- Science -- 220 -- (-- 1983 --) -- 868 - 870 --; -- R . -- C . -- Gallo -- etc. -- Science -- 224 -- (-- 1984 --) -- 500 - 502 --; -- R . -- C . -- Gallo -- and -- L . -- Montagnier -- Scient . -- Am . -- 259 -- (-- four --) -- (-- 1988 --) -- 40 - 48 --] . HIV is a retrovirus and is one sort of the group of a RESOCHI virus [Cell(s), such as M.A.Gonda, F.Wong-Staal and R.C.Gallo, Science, 227, and (1985) 173;Sonigo, 42, (1985), 369].

[0002] AIDS epidemia has actually spread in all countries to some extent. Current and about 160,000 case are reported to the World Health Organization (WHO) from 149 nations. WHO is calculating the number of cases of about 500,000, and the infection number of 5 million-10 million [see report [of J.M.Mann in the international congress of AIDS in Montreal on 4-June 9, 1989];, for example, C&EN, and June 26(1989) 7-16]. in many cases, the zidovudine (AZT) that whose it is used for the therapy of AIDS until now is the proved only matter can extend a patient's life -- although kicked -- a serious toxic side effect -- having -- **** -- and -- therefore, in many cases, it is forced interruption of a therapy. Furthermore, the susceptibility which decreased notably to AZT is shown, and the first HIV strain in which the risk of resistance is shown as a result is already discovered (please refer to the above-mentioned C&EN). Consequently, other means against a HIV therapy are demanded immediately.

[0003] HIV protein like the protein of other retroviruses The precursor gag long in early stages, It translates as pol and env polyprotein. [C.Dickson etc., RNA Viruses Tumor (it Weiss(es) editors:R. --) N. Teich, H.Varmus and J.Coffin, 2nd ed., revised, 513-648 pages, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring It is processed by Harbor, NY], and the degree by proteolysis. Structural protein [p17(MA), p -- 24 -- (-- CA --) - - p -- seven -- (-- NC --) -- and -- p -- six --] -- an enzyme -- [-- protease (PR --) -- reverse transcriptase (RT and iso TEGURAZE (IN)) and coat protein (gp -- 120 -- (-- SU --) -- and -- gp -- 41 -- (-- TM --) --] -- giving -- having -- [-- a nomenclature -- : -- J . -- Leis -- etc. -- J . -- Virol -- 62 -- (-- 1988 --) (1808-1809) --] .) It is surmised that cleavage of gag and pol polyprotein is performed by the protease by which the code was carried out in virus. The mutation of the range which carries out the code of the protease is led to non-infected virion (Proc(s)[, such as N.E.Kohl,],Natl.Acad.Sci.USA85, (1988), and [4686-4690]).

[0004] A HIV protease is [M.C.Graves [in / clearly / it consists of 99 amino acid, and / the location of 68-69, and 167-168] in which self-desorption is carried out by hydrolysis of two Phe-Pro association from pol polyprotein, J.J.Lim, E.P.Heimer and R.A.Kramer, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85 (1988), and 2449-2453.; J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. SukrowおよびK. Mölling, EMBO J. 7

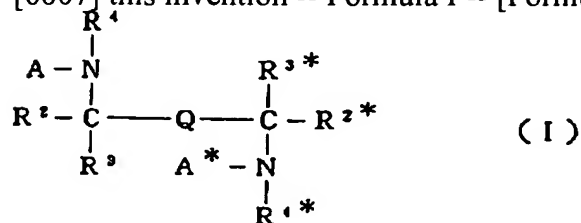
J.Virolog(ies), such as (1988) and 1785 - 1791;E.P.Lillehoj 62 (1988) 3053 - 3053;J.Schneider and S.B.H.Kent, Cell 54(1988) 363-368].

[0005] The inhibitor of few HIV proteases of a number to current is indicated by reference. The first typical thing is pepstatin A (I.Katoh, T.Yasunaga, Y.Ikawa and Y.Yosinaka, Nature, and [329 (1987), 654-656]) which has IC50 of about 0.5 millimols. and moderate - [S.Billich to which few numbers of other inhibitors which have good activity are reported J. Biol.Chem.34, (1988), 17905 - 17098;M.Moore, etc., Biochem.Biophys.Res.Comm., 159, (1989), 420 - 425;A.D.Richards, R.Roberts, B.M.Dunn, M.C.Graves and J.Kay, FEBS Lett., 247 (1989), 113-117].

[0006] the high dose of Pepstatin A -- a biosynthesis -- setting -- formation of nucleoprotein p24
 び逆転写酵素の活性度の減少を起こすことができる(K.v.d. Helm, L. Gürtler,

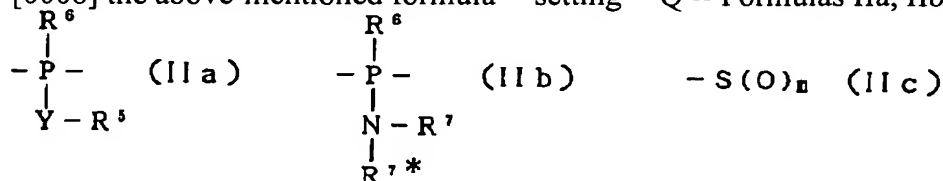
J. Eberle and F. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349-352]. The new compound of the class of structure which checks a HIV protease very effectively in an enzyme trial was found out.

[0007] this invention -- Formula I -- [Formula 5]

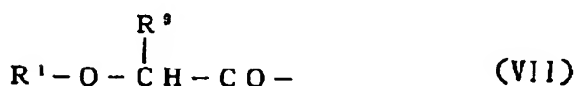
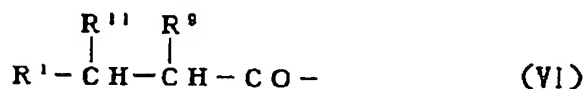
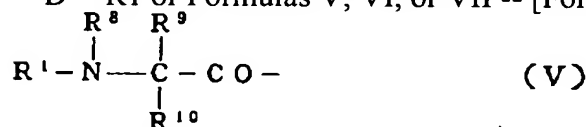


It is related with ***** and its salt which can be permitted physiologically.

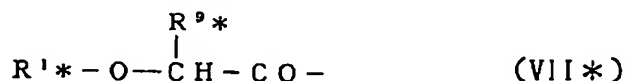
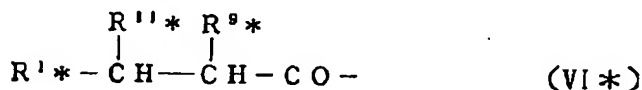
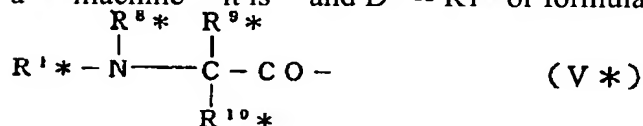
[0008] the above-mentioned formula -- setting -- Q -- Formulas IIa, IIb, or IIc -- [Formula 6]



It is a ** machine, and Y is oxygen or sulfur, and m is 0, 1, or 2. A Formula IVD-(E) n-(F) o-(G) p- It is the radical of IV and A* is the radical of formula IV*D*-(E*) n*-(F*) o*-(G*) p*-. E, E*, F, F*, G, and G* respectively -- mutual -- becoming independent -- natural or non-natural amino acid, aza-amino acid, or imino acid -- it is -- n, n*, o, o*, p, and p* -- respectively -- mutual -- becoming independent -- 0 or 1 -- it is -- D -- R1 or Formulas V, VI, or VII -- [Formula 7]



a ** machine -- it is -- and D* -- R1* or formula V*, VI*, or VII* -- [Formula 8]



It is a ** machine and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen (a1), carboxyl, and C1-(C18)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on and the case Mercapto, the hydroxyl, C1-(C7)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanoloxo, carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, F, Cl, Br, I, amino, the amidino that may be permuted by 1, 2, or three C1-(C8)-alkyl groups depending on the case, Depending on the case, by 1 or two benzyloxycarbonyl radicals, or the guanidino which may be permuted by 1, 2, 3, or four C1-(C8)-alkyl groups, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonylamino, phenyl -(C1-C4)- Alkoxy ** 9-fluorenyl methoxycarbonylamino, C1-

(C6)-alkyl sulfonyl, C1-(C6)-alkyl sulfinyl, C1-(C6)-alkylthio, By the same or a different radical to three pieces which consist of hydronalium KUSUAMINO, hydronalium KUSUIMINO, sulfamoyl, sulfo, the carboxamide, the formyl, hydrazono, imino ** radicals CONR 12R13, or radicals of CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanoloxy to five pieces, 1 and two forks are 3 ring type (C3-C18)-cycloalkyl, and C3-(C18)-cycloalkyl. -(C1-C6)- a cycloalkyl part among an alkyl [type In each case depending on the case F, Cl, Br, I, carboxyl, C1-carbamoyl, carboxy methoxy, hydroxyl, and (C7)-alkoxy ** C1-(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkyloxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, G (C1-C6)-alkylamino -(C1-C6)- Alkyl, Amidino, hydronalium KUSUAMINO, hydronalium KUSUIMINO, hydrazono, imino ** Guanidino, C1-a (C6)-alkoxy sulfonyl, C1-(C6)-alkoxy sulfinyl, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, C6-(C12)-aryl -(C1-C4)-Alkoxycarbonylamino, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, and trifluoromethyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkyl or (C6-C14) aryl -(C3-C8)- In each case, an aryl part is set among a cycloalkyl [type. Depending on the case, they are F, Cl, Br, I, the hydroxyl, Monod, G, or trihydroxy. -(C1-C4)- Alkyl, Trifluoromethyl, the formyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, Nitroglycerine, C1-C1-(C7)-alkoxy *(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7) alkylamino, carboxyl, carboxy methoxy, Amino (C1-C7)-alkyl, C1-(C7)-alkylamino -(C1-C7)-Alkyl, G (C1-C7)-alkylamino -(C1-C7)- Alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl methoxy, carbamoyl, sulfamoyl, C1-a (C7)-alkoxy sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, Sulfo -(C1-C8)- Alkyl, guanidino -(C1-C8)- 1 from the system which consists of alkyl and (C1-C6) - alkoxycarbonylamino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het-(C3-C8) cycloalkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkyl -(C1-C4)- Alkyl, Het -(C3-C8)- Cycloalkoxy -(C1-C4)- Alkyl, Het-thio -(C1-C6)- Alkyl, Het-thio -(C3-C8)- In each case, cycloalkyl and Het-thio-(C3-C8)-cycloalkyl-(C1-C4)-alkyl [Het are set. It is the radical of a part type ring system of 5 - 7 member, or the bicyclic ring system of 8 - 10 member, and this radical is benzo. - You may condense. You may be aromaticity and hydrogenation may be carried out partially or completely. 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO₂ as a different-species element may be contained. 1-6 hydroxyl may permute. Depending on and the case (a1) was defined to - (C6-C14) aryl -- as -- and (or) OKISO -- Monod -- or [that they are G,] by which the Tori permutation may be carried out, a radical NR 12R13, or NR12*R13*] -- or (a2) -- Formula VIII or VIII* R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*)

It is as having set R1a and R1a*, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. And W or W* CO, -CS-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHCO₂-, -NHCO -- CH -- (-- OH --) -- N -- (-- OH --) - or - CO-V - (the inside of a formula and V are peptides which have 1-10 amino acid) -- it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and them, respectively. [the saturation of 1 which may carry out owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members, and may contain one sulfur atom (this atom may oxidize to the sulfoxide or the sulfone depending on the case) except for carbon, or a 2 ring type, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] Or (a3) aldotetrose, aldopentose which exist naturally, Aldohexose, ketopentose, ketohexose, a deoxy aldose, Are GURUKO furanosyl or a glucopyranosyl radical preferably, and R2 and R2* become independent mutually. the glycosyl group guided from an amino aldose, oligosaccharide, and these stereoisomers -- Or (a2) it becomes together with the atom which is as having set and having given the definition as R1 and R1*, respectively, or has combined R4, R4*, and these, respectively. (a1) It becomes together with the saturation of 1 which has 5-12 ring members, or a 2 ring type, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R3, R3*, and these, respectively. The ring system of partial saturation is formed in the annular saturation or the partial target which has 3-12 ring members. R3 and R3* They are hydrogen or (C1-C3) - alkyl independently mutual, respectively. R4 and R4* They are hydrogen or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R5 Hydrogen, C1-(C20)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, C6-(C20)-aryl, Depending on the case, a C3-(C8)-cycloalkyl [this radical The hydroxyl, Alkoxy ** carboxyl, alkanoloxy, alkoxy carbonyl,] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, or dialkylamino, It is 1Eq or the phosphate prodrug of a cation which can be permitted pharmacologically. R6 They are oxygen or sulfur. R7 and R7* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen, C7-(C12)-alkyl, C2-(C20)-alkenyl, or alkynyl, C6-(C20)-aryl, and C7-(C20)-arylated alkyl -- [-- each of these radicals depending on the case The hydroxyl, alkoxy ** carboxyl, alkanoloxy, alkoxy carbonyl, The ring which is] which may be permuted by radicals various from a system which consist of F, Cl, Br, I, amino, alkylamino, and dialkylamino, or becomes one

clue and has 2-6 carbon atoms is formed. R8 -- R8* independently mutually whether they are hydrogen or (C1-C8) - alkyl, respectively R9* becomes independent mutually, respectively. or the saturation of 1 which becomes together with the atom which called R9, respectively and has combined R9* and these, and has 5-12 ring members, or a 2 ring type -- or -- partial -- the ring system of partial saturation -- forming -- R9 -- [whether it is as having set, respectively (a1) and having given the definition as R1 and R1* or they are the hydroxyl or (C1-C4) - alkanoloxo, respectively, and] Or [the annular saturation which becomes together with the atom which has combined R10, R10*, and these, respectively, and has 3-12 ring members, or] [whether the ring system of partial saturation is formed partially, and] It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out. Or except for carbon moreover One sulfur atom (this by the case) Or the ring system (the ring system may be permuted by amino depending on the case) of partial saturation is formed partially. it oxidizes to a ** sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may contain one nitrogen atom or you may contain, or a 2 ring type -- R10 and R10* are hydrogen or (C1-C6) - alkyl independently mutual, respectively. R11 and R11* They are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanoloxo, or (C1-C8) - alkyl independently mutual, respectively. R12, R12*, R13, and R13* It becomes independent mutually, respectively. Hydrogen and a C1-(C8)-alkyl [this alkyl group Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino,] which may be permuted by mercapto, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C3-(C7)-cycloalkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C6-(C14)-aryl, and C6-(C14)-aryl-(C1-C4)-alkoxy carbonyl -- [-- each of these radicals R1 --] which may be permuted in the aryl part as indicated to R1* -- Het or Het -(C1-C4)- [whether it is alkyl [defined as having indicated Het to R1 and R1*], and] Or R12 and R13 or R12*, and R13* It becomes together with the nitrogen atom which has combined these. As other ring members other than carbon Or partial saturation or the ring system of aromaticity is formed partially. moreover, the saturation of a part type which may be permuted by - alkyl and it may contain 1 or two nitrogen atoms, one sulfur atom, or one oxygen atom (C1-C4), or a 2 ring type - - One piece or two amide groups or more in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I (-CONH-) - CH₂NR₁₄-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis- ***** transformer), -COCH₂-, -CH(OH) CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, -P(O) (OR₁₅) CH₂-, and -P (O) (OR₁₅) NH - Or if there is nothing as if, the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and R14 and R15 are hydrogen or (C1-C4) - alkyl independently mutual, respectively.

[0009] If the nomenclature used in explanation of a specification is put in another way according to general operation-izing to amino acid, the amino group is in the left of each amino acid, and a carboxyl group is in the right of each amino acid. Corresponding explanation is applied also to aza-amino acid and imino acid.

[0010] The natural or non-natural amino acid which is chiral nature exists by D or L form voice. D-amino acid is desirable. The following examples can be given. It Aca(s) and Ach(es). Aad, Abu, and gamma -- Abu and ABz2 -- ABz and epsilon -- It Ala(s). Acp, Adpd, Ahb and Aib, betaAib, and Ala and beta -- delta Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys2 (Cys), Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva and Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, betaLys, delta Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orm, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, delta Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, betaThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Na1, Tbg, Npg and Chg, Thia It Chemie(s) (Methods of Organic Chemistry). for example, Houben-Weyl and Methoden der organischen -- [] VolumeXV/2, Stuttgart,] refer to 1974. [1 and 2]

[0011] Aza-amino acid is the nature or the non-natural amino acid with which -CHR- of a core or a -CH₂- unit was permuted from -NR- or -NH-. Generally imino acid means the nature or the non-natural amino acid with which the amino group was mono-permuted. The compound permuted by - (C1-C8) alkyl which may be permuted as especially mentioned above depending on the case can be raised about this point. Moreover, the heterocyclic compound from the following group is suitable.

Pyrrolidine-2-KARUPON acid;

Piperidine-2-carboxylic acid;

1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid;

Deca hydronalium isoquinoline-3-carboxylic acid;

Octahydro Indore-2-carboxylic acid;

Deca hydronalium quinoline-2-carboxylic acid;

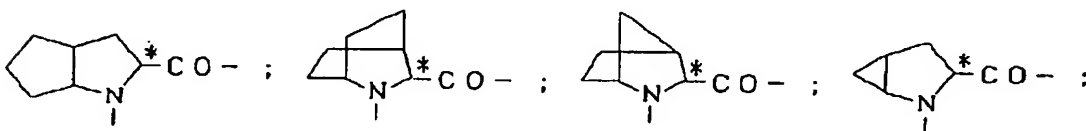
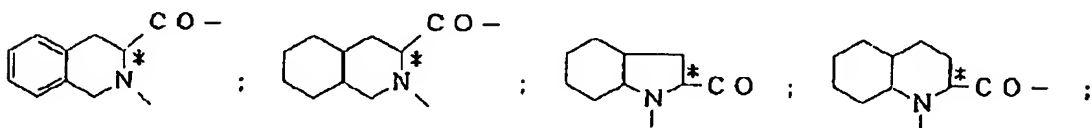
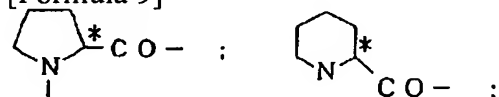
Octahydro cyclo [PENTA b] pyrrole-2-carboxylic acid;

2-azabicyclo [2.2.2] octane-3-carboxylic acid;

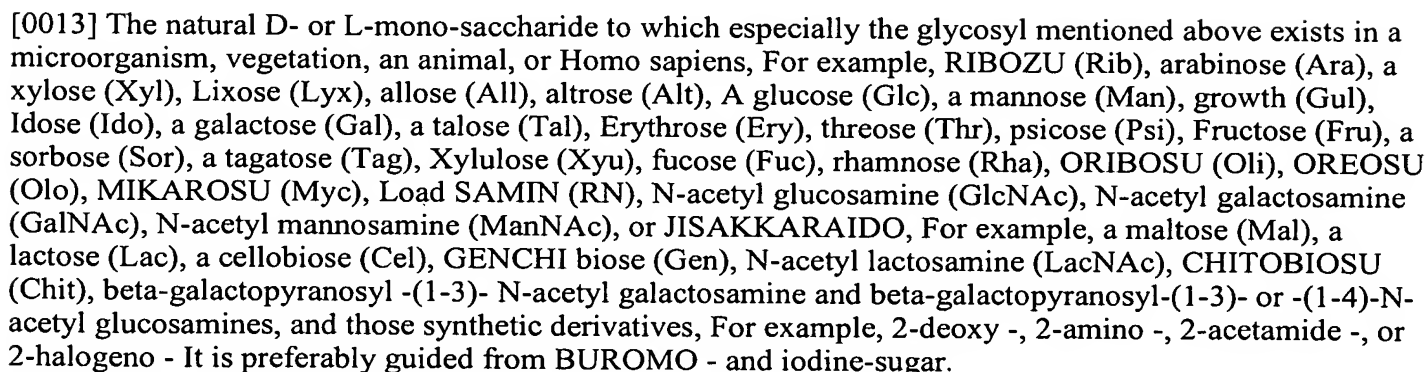
2-azabicyclo [2.2.1] heptane-3-KARUPON acid;
 2-azabicyclo [3.1.0] hexane-3-carboxylic acid;
 2-azaspiro [4.4] nonane-3-carboxylic acid;
 2-azaspiro [4.5] Deccan-3-carboxylic acid;
 Spiro [(bicyclo [2.2.1]-heptane) a -2 and 3-pyrrolidine-5-carboxylic acid];
 Spiro [(bicyclo [2.2.2] octane) a -2 and 3-pyrrolidine-5-carboxylic acid];
 2-azatricyclo [4.3.0.16.9] Deccan-3-carboxylic acid;
 Deca hydronalium cyclo [hepta-b] pyrrole-2-carboxylic acid;
 Deca hydronalium cyclo [OKUTA b] pyrrole-2-carboxylic acid;
 Octahydro cyclo [PENTA c] pyrrole-2-carboxylic acid;
 Octahydro iso indole-1-carboxylic acid;
 2, 3, 3a, 4, 6a - [KISAHIDOROSHIKUROPENTA b] pyrrole-2-carboxylic acid;
 2, 3, 3a, 4, 5, 7a-hexahydro Indore-2-carboxylic acid;
 Tetrahydro thiazole-4-carboxylic acid;
 Iso KISAZO lysine-3-carboxylic acid;
 Pyrazolidine-3-carboxylic acid;
 Hydroxyproline-2-carboxylic acid; (these may all be permuted depending on the case)

[0012]

[Formula 9]



[Formula 10]



[0015] When this annular radical has much substituent from one piece, these can be cis- ***** transformers about mutual. C6-(C14)-aryl are phenyl, naphthyl, biphenyl, or fluorenyl. Phenyl and

naphthyl are desirable. Corresponding explanation is applied also to the radical guided from it, for example, aryloxy, aroyl, the aralkyl, and ARUARUKOKISHI. The aralkyl means unsubstituted or permuted - (C6-C14) aryl group combined with - alkyl like benzyl, 1-, and 2-naphthyl methyl (C1-C6), although not limited.

[0016] The Het radical in the meaning of the definition mentioned above is the benzoof pyrrolyl, a furil, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, iso thiazolyl, tetra-ZORIRU, pyridyl, pyrazinyl one, pyrimidinyl, the indolyl, the iso indolyl, indazolyl, phthalazinyl, quinolyl, iso quinolyl, kino KISARINIRU, chinae-cortex ZORINIRU, SHINNORINIRU, beta-cull BORINIRU, or these radicals. - It is condensed cyclo PENTA -, cyclohexa -, or the cyclo hepta--condensation derivative. These heterocycle type machines are set on one nitrogen atom. Oxide, C1-(C7)-alkyl, For example, methyl or ethyl, phenyl -(C1-C4)- Alkyl, for example, benzyl -- and (or) a 1 or two or more carbon atoms top -- setting - (C1-C4) alkyl -- For example, methyl, phenyl, phenyl -(C1-C4)- Alkyl, for example, benzyl, C1-halogen, hydroxyl, and (C4)-alkoxy **, for example, methoxy, phenyl -(C1-C4)- Alkoxy **, for example, benzyloxy one, or OKISO may permute, and you may completely [partially or] be saturation. The example of such a radical 2- or 3-pyrrolyl, phenyl pyrrolyl, For example, 4 - Again 5-phenyl 2-pyrrolyl, 2-furil, 2-thienyl, 4-imidazolyl and methyl imidazolyl, for example, 1-methyl-2-, 4- or 5-imidazolyl, 1, 3-thiazole-2-IRU, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl 1-oxide, 2-pyrazinyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 2-, 3-, or 5-indolyl, Permuted 2-indolyl, for example, 1-methyl -, 5-methyl -, 5-methoxy -, 5-benzyloxy -, 5-chloro - or 4, the 5-dimethyl-2-indolyl, 1-benzyl-2- or 3-indolyl, 4, 5 and 6, the 7-tetrahydro-2-indolyl, Cyclo [hepta-b]-5-pyrrolyl, 2-, 3-, or 4-quinolyl, 1-, 3-, or 4-iso quinolyl, 1-oxo-- They are 1, 2-dihydro-3-iso quinolyl, 2-kino KISARINIRU, 2-benzofuranyl, 2-benzoxazolyl, ** NZOCHIAZORIRU, [Benzoe] Indore-2-IRU, or beta-carboline-3-IRU.

[0017] The examples of the heterocycle type ring by which hydrogenation was completely carried out or hydrogenation was carried out partially are dihydropyridinyl pyrrolidinyl, for example, 2-, 3- or 4-N-methyl pyrrolidinyl, piperazinyl one, morpholino, thio morpholino, tetrahydro thienyl, and benzodioxo RANIRU.

[0018] A halogen is fluorine, chlorine, a bromine or iodine especially fluorine, or chlorine. Or it can use the salt of the compound of a formula (I) pharmacologically especially, it is a nontoxic salt. Alkali metal, alkaline earth metal, for example, Na, K, Mg, and calcium, or the organic amine that can be permitted physiologically, for example, triethylamine, and a tris (2-hydroxyethyl) amine are used for this type of salt, and it is formed with the compound of the formula (I) containing an acid radical, for example, carboxyl.

[0019] The compound of the formula (I) containing a basic group, for example, the amino group, or a guanidino radical forms the organic carboxylic acid or sulfonic acid, and salt like a hydrochloric acid, a sulfuric acid or an inorganic acid like phosphoric acid and an acetic acid, a citric acid, a benzoic acid, a maleic acid, boletic acid, a tartaric acid, and p-toluenesulfonic acid.

[0020] A phosphate prodrug is for example, H.Bundgaard. "Design of Prodrugs" Elsevier Amsterdam It is indicated by 1985 or 70 pages or less. The examples of such a prodrug gestalt are glyceryl ester, 1, 2-JI fatty-acid glyceryl triester, O-acyloxy alkyl ester, and 1-methyl-2-nitro ethyl ester. The desirable cations which can be permitted pharmacologically are sodium, a potassium, magnesium, aluminum, a lithium, ammonium, and triethyl ammonium.

[0021] In each case, the radical and notation with which the desirable compound of Formula I has * and which it does not reach and have are the same compound. Furthermore, Q of especially the desirable compound of Formula I is the radical of Formulas IIa or IIb. Y is oxygen or sulfur, are as A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p, and p* having mentioned above, and E, E*, F, F*, G, and G* becomes independent, respectively. Are natural or non-natural the alpha-amino acid or alpha-imino acid, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. (a1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C12)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single. Depending on and the case The hydroxyl, C1-(C4)-alkoxy ** carbamoyl, C1-(C8)-alkanoloxyl, Carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, F, amino, C1-(C7)-alkylamino, G (C1-C7)-alkylamino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonylamino, 9-fluorenyl methoxycarbonylamino, By the same or a different radical to two from the system which consists of C1-(C4)-alkyl sulfonyl, a radical CONR 12R13, or CONR12*R13* By the hydroxyl to six pieces with the phenyl to three pieces Or] which may be permuted by C1-(C8)-alkanoloxyl to four pieces, 1 or 2 ring type (C3-C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C6)- an alkyl [cycloalkyl part In each case depending on the case F, carboxyl, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy ** (C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, C1-(C6)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the system which consists of C1-(C4)-alkylamino, and G (C1-C4)-alkylamino, C6-(C10)-aryl, C6-(C10)-aryl -(C1-C6)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, Hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, the carboxamide, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino carbonyl, C1-C1-

(C4)-alkoxy *(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, C1-(C4)-alkylamino, G (C1-C4)-alkylamino, 1 from the system which consists of carboxyl, carbamoyl, and C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Het, Het -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C5-C6)- Cycloalkyl, Het-thio-(C1-C4)- alkyl and Het-thio-(C5-C6)-cycloalkyl [Het -- each case -- setting -- a part type of 5 - 6 member, or the bicyclic ring system (or hydrogenation may be carried out completely this -- the thing of aromatic series -- it is -- partial -- hydrogenation --) of 8 - 10 member 1, 2, 3, or four different radicals from the group which consists of N, O, S, NO, an SO, and SO₂ as a different-species element may be contained. one - four -- a piece -- the hydroxyl -- permuting -- having -- **** -- and -- a case -- (-- a -- one --) -- setting - (C6-C10) -- aryl -- receiving -- having given the definition -- as -- Monod -- or -- G -- a permutation -- carrying out -- having -- **** -- a radical -- it is --] -- or -- a radical -- NR -- 12 -- R -- 13 -- or -- NR -- 12 - - * -- R -- 13 -- * -- it is -- or -- or (a2) -- Formula VIII or VIII*R1 a-W (VIII) R1a*-W* (VIII*) It is as R1a and R1a* having set, respectively (a1), and having given the definition as R1 and R1* among [type. W and W*, respectively -CO-, - O-CO - - SO -- two - - SO - - S - - NHCO - or - CH -- (-- OH --) - it is --] -- a radical -- it is -- or -- or R1 and R1* -- mutual -- becoming independent -- It becomes together with the atom which has combined R11, R11*, and these, respectively, and owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-8 ring members is carried out. Except for carbon Moreover, [the saturation of a part type which may contain one sulfur atom (this may oxidize to the sulfoxide or the sulfone depending on the case), or] [whether **** of partial saturation is formed partially, and] or (a3) -- Are the glycosyl group which was mentioned above and R2 and R2* become independent mutually, respectively. (b1) Hydrogen, carboxyl, and C1-(C10)-alkyl [this alkyl Depending on the case, may be unsaturated in single or in duplex. Depending on the case The hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy *(C7)-alkylthio, C1-(C7)-alkyl sulfinyl, C1-(C7)-alkyl sulfonyl, C1-(C7)-alkanoloxo, Carboxyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, Cl, Br, Amino, amidino, guanidino, N, and N' G (benzyloxycarbonyl)-guanidino, Carbamoyl, C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonyl, C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, the same or a different radical to three from the system which consists of C7-(C15)-ARUARUKOKISHI carbonylamino, or 9-fluorenyl methoxycarbonylamino may permute --] -- C3-(C12)-cycloalkyl, C3-(C12)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C14)-aryl, C6-(C14)-aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, I, the hydroxyl, C1-C1-(C7)-alkoxy *(C7)-alkyl, C1-(C7)-alkoxy carbonyl, 1 from the system which consists of amino and trifluoromethyl, 2, or three] which may be permuted by the same or different radical and Het-(C1-C6)-alkyl [Het(s) It has at least one carbon atom, 1-4 nitrogen atoms, 1-2 sulfur atoms, and (or) 1-2 oxygen atoms as a ring member. and depending on the case, it mentioned above to the aryl part -- as -- Monod -- or the II permutation may be carried out -- Pass and [whether it is] by which hydrogenation may be carried out partially or completely depending on the case of a part type of 5- or 6-member, or the 2 ring type of 9 - 10-member and which is the radical of a terrorism aromatic compound, and] or (b2) -- -- the atom which called R4, respectively and has combined R4* and these -- together -- becoming -- a pyrrolidine or a piperidine (these each) moreover, cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- condensing -- **** -- whether it forms Or become together with the atom which has combined R3, R3*, and these, respectively, form the ring system of partial saturation in the annular saturation or the partial target which has 3-8 ring members, and R3 and R3* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, methyl, or ethyl and R4 and R4* become independent mutually, respectively. They are hydrogen, and C1-(C4)-alkyl. R5 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl, C2-(C6)-alkenyl or alkynyl, C7-(C20)-arylated alkyl, 1Eq of C6-(C10)-aryl, and the cation that can be permitted pharmacologically, They are glyceryl ester, 1, 2-JI fatty-acid glyceryl triester, O-acyloxy alkyl ester, or 1-methyl-2-nitro ethyl ester. R6 is oxygen or sulfur, are as R7 having mentioned above, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which are hydrogen, and C1-(C8)-alkyl, or has combined R9, R9*, and these, respectively. A pyrrolidine or a piperidine (these each) further -- cyclopentyl, cyclohexyl, or phenyl -- it can condense -- forming -- R9* becomes independent mutually, respectively. R9 -- It becomes together with the atom which is as having defined (b1) as R2 and R2*, respectively, is - alkanoloxo, or has combined R10, R10*, and these, respectively. It becomes together with the annular saturation which has 5-12 ring members, or the atom which formed the ring system of partial saturation partially, or has combined R11, R11*, and these, respectively. Owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 5-12 ring members is carried out, and it is one sulfur atom (this) besides carbon again. Or form the ring system of partial saturation partially and R10 and R10* become independent mutually, respectively. depending on the case, it oxidizes to a sulfoxide or a sulfone -- having -- **** -- the saturation of 1 which may be contained, or a 2 ring type -- Are hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. Are hydrogen, the hydroxyl, C1-(C4)-alkanoloxo, or (C1-C4) - alkyl, and R12, R12*, R13, and

R13* become independent mutually, respectively. hydrogen, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this -- amino and alkylamino (C1-C4) --] which may be permuted by G (C1-C4) alkylamino, carboxyl, the hydroxyl, or (C1-C4) - ARUKOKISHI, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and C6-(C10)-aryl -- [-- this] which may be permuted as indicated to R1 and R1*, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- alkoxy carbonyl, Het, or Het-(C1-C4)-alkyl [Het] defined as having indicated to R1 and R1* -- it is -- 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I, or two amide groups or more (-CONH-) -CH₂NR₁₄- and - CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, and -CH(OH) CH₂ the radical which consists of -COO- or -- otherwise, the amide group (-NHCO-) of reversed polarity may permute and they are the compound whose R14 is hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and its salt which can be permitted physiologically.

[0022] Q is the radical of Formulas IIa or IIb, especially the desirable compound of Formula I is as Y, A, A*, D, D*, n, n*, o, and o* having mentioned above, p and p* is 1, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, C1-(C10)-alkyl, C3-(C8)-cycloalkyl, C3-(C8)-cycloalkyl-(C1-C10)-alkyl and phenyl-(C1-C8)-alkyl -- [-- this], triphenyl which may be permuted as mentioned above in the phenyl part -(C1-C4)- Alkyl, Monod taken care of depending on the case, or G amino -(C1-C10)- Alkyl, Or amino [-(C1-C4)- Alkyl,] -(C6-C10)- Aryl -(C1-C4)- Alkyl or amino -(C3-C10)- Cycloalkyl For example, 2-amino-3-phenylpropyl, Monod, G, a tree, Tetrapod -, PENTA -, or hexa hydroxy -(C1-C10)- Alkyl or alkanoyl, C1-(C4)-alkoxy -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl -(C1-C10)- Alkyl, C1-(C8)-alkyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfonyl, Monod, G, trihydroxy -(C1-C8)- Alkyl sulfinyl, Monod, G, a tree, or tetrapod -(C1-C8)- Alkanoloxo (C1-C10)-alkyl, C1-(C4)-alkanoyl, amino protected depending on the case -(C1-C11)- Alkanoyl, G (C1-C7)-alkylamino - (C2-C11)- Alkanoyl, C3-(C9)-cycloalkyl carbonyl, - (C3-C9) cycloalkyl carbonyl by which the amino permutation was carried out, Amino - Permuted - (C3-C9) cycloalkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, benzoyl, a benzyl sulfonyl or (C6-C10) - aryl-(C1-C4)-alkyl carbonyl, and - sulfonyl -- [-- these each depending on the case, amino, a halogen, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- C1-(C10)-alkoxy carbonyl, permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, For example, 2-(trimethylsilyl) ethoxycarbonyl, 2 and 2, 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl or 1, and 1-dimethyl - 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl, C6-(C14)-aryl (C1-C6)-alkoxy carbonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C8)- Alkyl, cycloalkyl (C3-C10) -(C1-C8)- Alkyl, or (C1-C10) - alkyl -- [-- these each] permuted by the amino and the hydroxyl which were protected depending on the case, For example, 2-amino-1-hydroxy-4-methyl pentyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, Keto HEKISOSHIRU, keto pen tosyl, a deoxy HEKISO keto sill, a deoxy PENTO keto sill, ARUDOHEKISOSHIRU, ARUDO pen tosyl, deoxy HEKISOARUDOSHIRU, Deoxy pen tor RUDOSHIRU, 2-amino-2-deoxy HEKISOSHIRU, 2-acetamide-2-deoxy HEKISOSHIRU, lactosyl, or a malto sill [it can be united sugar in a pyranose or a furanose gestalt], Het -(C1-C6)- Alkyl, Het-carbonyl, or a sulfonyl, Het -(C1-C6)- Alkyl carbonyl or - sulfonyl, Het-mercapto -(C1-C6)- alkyl carbonyl or - sulfonyl [Het In each case A furil, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, Isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thoria ZORIRU, pyridyl, Pyrimidyl, pyrazinyl one, pilus DAJINIRU, thoriadiny, pyrrolidyl, Piperidyl, piperazinyl one, morpholino, thio morpholino, a tetrahydro furil, tetrahydro pyrrol, tetrahydro thienyl, the indolyl, quinolyl, and iso quinolyl -- [-- again These C1-C1-(C4)-alkyl, and (C4)-alkoxy ** C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, It is 1 or two] from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod or G (C1-C4)-alkylamino, and oxide which may be permuted by the same or different radical. R2 and R2* -- respectively -- mutual -- becoming independent -- hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl -- [-- this Depending on the case, the hydroxyl, C1-C1-(C4)-alkoxy *(C4)-alkylthio, C1-(C4)-alkyl sulfinyl, C1-(C4)-alkyl sulfonyl, C1-(C4)-alkanoloxo, carboxyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, Amino, amidino, guanidino, N, and N'-G (benzyloxycarbonyl)-guanidino, Carbamoyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C3)- Alkoxy carbonyl, the same or a different radical to two from the system which consists of C1-(C5)-alkoxycarbonylamino, and C6-(C10)-aryl-(C1-C3)-alkoxycarbonylamino may permute --] -- C8-(C10)-cycloalkyl, C3-(C10)-cycloalkyl -(C1-C3)- Alkyl, C6-(C10)-aryl -(C6-C10)- Aryl -(C1-C3)- an alkyl [aryl part In each case depending on the case F, Cl, Br, the hydroxyl, 1 from the system which consists of C1-C1-(C4)-alkoxy *(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, and amino, 2, or three] that may be permuted by the same or different radical, Or Het-(C1-C4)-alkyl [Het is R1 and R1. * Are defined as receiving, or are] which is a furil, pyrazolyl, benzothienyl, the indolyl, or thienyl, and R3 and R3* become independent mutually, respectively. Are hydrogen or methyl and R4 and R4* become independent mutually, respectively. Are hydrogen or methyl, R5, R6, and R7 are as having mentioned above, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which is hydrogen, methyl, ethyl, or n-propyl, or has combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually,

respectively. It is defined as receiving R2 and R2*, or (C1-C8) becomes together with the atom which is -alkanoloxy or has combined R10, R10*, and these, respectively. Form the annular ring system which has 5-7 ring members, or become together with R11 and R11*, respectively, and a thio chroman system [the sulfur atom may oxidize to the sulfone depending on the case] is formed. R10 and R10* are hydrogen or methyl independently mutual, respectively. 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of Formula I or two or more amide groups (-CONH-) may be permuted as mentioned above, R11 and R11* are as having mentioned above, and R14 is the compound which is hydrogen or methyl, and its salt which can be permitted physiologically.

[0023] Q of further especially the desirable compound of Formula I is the radical of Formula IIa, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl sulfonyl, for example, a methyl sulfonyl, A tertiary butyl sulfonyl or an isopropyl sulfonyl, C1-(C8)-alkyl sulfinyl, C1-(C8)-Monod, G, or a trihydroxy alkyl sulfonyl, For example, 2-hydroxyethyl sulfonyl or 2-hydroxypropyl sulfonyl, Hydroxy -(C1-C10)- Alkanoyl, for example, a 2-hydroxy propionyl, A 3-hydroxy propionyl, the 3-hydroxy butyryl, or 2-hydroxy-3-methylbutyl, Monod, G, tree, or tetrapod-hydroxy -(C1-C4)- Alkyl, For example, 1, 2, 3-trihydroxy propyl, 1, and 2-dihydroxyethyl or hydroxymethyl, C1-(C8)-alkanoloxy -(C1-C10)- Alkyl, For example, acetoxy methyl, 1, 2-diacetoxy ethyl 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, C1-(C11)-alkanoyl, for example, n-decanoyl, the formyl, Acetyl, a propionyl, pivaloyl, iso valeryl, or isobutyryl, Amino -(C1-C11)- Alkanoyl -3, for example, 3-amino, 3-dimethyl propionyl, 4-amino butyryl, 5-amino PENTA noil, 6-amino hexa noil, N -(C1-C4)- Alkoxy carbonylamino -(C1-C8)- Alkyl, For example, 3rd 4-N-butoxy-carbonylamino butyryl, the 5-N-3rd butoxycarbonylamino PENTA noil, The 6-N-3rd butoxycarbonylamino hexa noil, G (C1-C7)-alkylamino -(C2-C11)- Alkanoyl, For example, dimethylamino acetyl, C6-(C9)-cycloalkyl carbonyl, For example, cyclo propylcarbonyl, cyclo butyl carbonyl, cyclopentyl carbonyl, or cyclohexyl carbonyl, Amino -(C3-C8)- Cycloalkyl carbonyl, for example, 2-amino cyclo propylcarbonyl, 3-amino cyclo butyl carbonyl, 3-amino cyclopentyl carbonyl, 4-amino cyclohexyl carbonyl, amino -(C3-C8)- Cycloalkyl sulfonyl, For example, 3-amino cyclopentyl sulfonyl, 4-amino cyclohexyl sulfonyl, Phenyl, triphenyl -(C1-C2)- Alkyl, for example, triphenylmethyl, 2-triphenyl ethyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- Alkyl, For example, benzyl, 2-phenylethyl or 1-naphthyl methyl, C6-(C10)-aryl -(C2-C11)- Alkanoyl, for example, phenylacetyl, phenyl propanoyl or the phenyl butanoyl, benzoyl, or benzenesulphonyl -- [-- these each depending on the case, a halogen, amino, C1-(C7)-alkyl, and C1-(C7)-alkoxy **** may be permuted by C1-(C7)-alkoxy carbonyl --] -- For example, 4-chloro benzoyl, 4-methyl benzoyl, 2-methoxycarbonyl benzoyl, 4-methoxy benzoyl, benzenesulphonyl, 4-methylphenyl sulfonyl, a benzyl sulfonyl, benzyl sulfinyl, or benzyl thio -- [-- these each a case -- a halogen -- amino -- (-- C -- one - C -- seven --) - alkyl -- (-- C -- one - C -- seven --) - alkoxy one -- **** -- (-- C -- one - C -- seven --) - alkoxy one -- carbonyl -- permuting -- having -- **** --] -- for example, -- four - chloro -- benzyl -- a sulfonyl -- benzyl sulfinyl, 4-chloro benzyl thio, amino, C1-(C4)-alkoxy carbonylamino, and C1-(C12)-alkanoyl -- [-- this], for example, 2-amino-1-hydroxy-4-methyl pentyl, which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, The amino-permutation (C6-C10) aryl which may be protected depending on the case, or (C3-C10) - cycloalkyl -(C1-C4)- Alkyl or (C1-C8) - alkyl, For example, 2-amino-3-phenylpropyl or N-3rd butoxycarbonyl-2-amino-3-phenylpropyl, C1-(C10)-alkoxy carbonyl, for example, methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, iso butoxycarbonyl, or the 3rd butoxycarbonyl, Permuted - (C1-C10) alkoxy carbonyl, for example, 2-(trimethylsilyl) ethoxycarbonyl, 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl, 1, and 1-dimethyl - 2, 2, and 2-TORIKURORO ethoxycarbonyl, C6-(C14)-aryl -(C1-C6)- Alkoxy carbonyl, For example, benzyloxycarbonyl, 1-, or 2-naphthyl methoxycarbonyl, Or 9-fluorenyl methoxycarbonyl, a 1-deoxy HEKISO keto sill, Or a 1-deoxy PENTO keto sill, for example, 1-deoxy cell toss-1-IRU, 1-deoxy SORUBOSU-1-IRU or 1-deoxy rib loss-1-IRU, HEKISOSHIRU or pen tosyl, for example, MANNOSHIRU, glucosyl, or the galactosyl, A xylo sill, the ribosyl or an arabino sill, 6-deoxy HEKISOSHIRU, For example, rhamnosyl, a fucosyl or deoxy glucosyl, aminosugar residue, For example, 2-amino-2-deoxy glucosyl, 2-acetamide-2-deoxy glucosyl, The 2-amino-2-deoxy galactosyl or the 2-acetamide-2-deoxy galactosyl, Lactosyl and a malto sill [united sugar can be in a pyranose or a furanose gestalt], Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, for example, piperidino-4-carbonyl, Morpholino-4-carbonyl, pyrrolyl-2-carbonyl, pyridyl-3-carbonyl, 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl carbonyl, 4-amino-1-PIBERIJIRU carbonyl, a 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl sulfonyl, a 4-amino-1-piperidyl sulfonyl, Het - (C1-C6) - alkyl, for example, 2-pyridyl, -(C1-C6)- Alkyl, 3-pyridyl -(C1-C6)- Alkyl, 4-pyridyl -(C1-C6)- Alkyl, Het -(C1-C6)- Alkanoyl, For example, 2-pyridyl -(C1-C6)- Alkanoyl, 3-pyridyl -(C1-C6)- Alkanoyl, 4-pyridyl -(C1-C6)- Alkanoyl, Het-mercapto -(C1-C3)- alkyl carbonyl, for example, 2-pyridylthio acetyl, and [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are

pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These C1-(C4)-alkyl, C1-(C4)-alkoxy carbonyl, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, Are ** [from the group which consists of the hydroxyl, amino, Monod, or G (C1-C4)-alkylamino / 1 and two **] which may be permuted by the same or different radical, and R2 and R2* become independent, respectively. Hydrogen, carboxyl, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclohexyl, Cyclopentyl methyl, cyclohexyl methyl, cycloheptyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, 1-deca hydronalium naphthyl methyl, 2-deca hydronalium naphthyl methyl, phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methyl ** NJIRU, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, 3rd 4-butoxy ** NJIRU, 4-hydroxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 2, 4-dimethoxy benzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, Methyl, 4-chloro benzyl, hydroxymethyl, (Benzodioxolane-4-IRU) 1-hydroxyethyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, 4-pyridyl methyl, 2-(4-pyridyl) ethyl, 2-thienyl methyl, 3-thienyl methyl, 2-(2-thienyl) ethyl, 2-(3-thienyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, Indore-3-ylmethyl, methyl (1-methyl imidazole-4-IRU), Imidazole-4-ylmethyl, imidazole-1-ylmethyl, 2-thiazolyl methyl, 3-pyrazolyl methyl, 4-pyrimidyl methyl, the 2-[PENZO b] thienyl methyl, The 3-[PENZO b] thienyl methyl, 2-furil methyl, 2-(methylthio) ethyl, They are 2-(methyl sulfinyl) ethyl and 2-(methyl sulfonyl) ethyl. R3, R3*, R4, R4*, R10, and R10* are hydrogen, respectively. Are 1Eq of R5, hydrogen, C1-(C6)-alkyl, or the cation that can be permitted pharmacologically, R6 is oxygen, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes together with the atom which is hydrogen or has combined R9, R9*, and these, respectively. 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame is formed. R9 and R9* become independent mutually, respectively. Whether it defines as R2 and R2*, respectively Or the hydroxyl, Acetoxy, the 3rd butoxy methyl, 3-guanidino propyl, carbamoyl methyl, Carbamoyl ethyl, carboxymethyl, carboxy ethyl, mercaptomethyl, Ethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, (1-mercapto-1-methyl) 3-aminopropyl, 4-amino butyl, N, and N-dimethylamino, N and N'-G (benzyloxycarbonyl) guanidino propyl, They are 2-benzyloxy carbonylethyl, benzyloxy carbonylmethyl, or 4-benzyl carbonylamino butyl. R11 and R11* 1 in the principal chain of the compound which is hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy and this invention mentioned above independently mutually, respectively, or two or more amide groups (-CONH-) - You may permute from CH2NR14- or -CH(OH) CH2-, and R14 is the compound which is hydrogen or methyl, and the salt which can be permitted physiologically.

[0024] Q of very especially the desirable compound of this invention is the radical of Formula IIa, and R1 and R1* become independent mutually, respectively. Hydrogen, carboxyl, and C1-(C8)-alkyl sulfonyl, for example, a methyl sulfonyl, A tertiary butyl sulfonyl or an isopropyl sulfonyl, C1-(C8)-monochrome, or a dihydroxy alkyl sulfonyl, For example, 2-hydroxyethyl sulfonyl or 2-hydroxypropyl sulfonyl, Monod, G, or trihydroxy -(C1-C3)- Alkyl, 1 and 2, 3-trihydroxy propyl, [for example,] 1 and 2-dihydroxyethyl or hydroxymethyl, C1-(C8)-alkoxy carbonyl, For example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, or the 3rd butoxycarbonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C4)- Alkoxy carbonyl, For example, benzyloxycarbonyl, 1-, or 2-naphthyl methoxycarbonyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl, C1-(C4)-alkanoloxy -(C1-C6)- Alkyl, For example, acetoxy methyl, 1, 2-diacetoxy ethyl, 1 and 2, 3-thoria SETOKISHI propyl, phenyl, triphenylmethyl, C6-(C10)-aryl-(C1-C4)-alkyl, for example, benzyl, and benzenesulphonyl -- [-- this] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, for example, benzenesulphonyl, 4-methylphenyl sulfonyl, a benzyl sulfonyl, - sulfinyl, or - thio -- [-- these] which may be permuted by a halogen, amino, C1-(C4)-alkyl, or methoxy depending on the case, For example, 4-chloro benzyl sulfonyl, benzyl sulfinyl, or 4-chloro benzyl thio, Het-carbonyl or a Het-sulfonyl, for example, 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl carbonyl, 4-amino-1-piperidyl carbonyl, a 4-3rd butoxycarbonylamino-1-piperidyl sulfonyl, A 4-amino-1-piperidyl sulfonyl, Het -(C1-C4)- Alkanoyl, For example, 2-pyridyl acetyl or 3-pyridyl acetyl, Het-mercapto -(C1-C3)- alkyl carbonyl, for example, 2-pyridylthio acetyl [Het In each case Pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidyl, They are pyrrolidyl, piperidyl, or morpholino. These radicals Methyl, One or two] which may be permuted by the same or different radical from the group which consists of amino and (C1-C4) - alkoxycarbonylamino, Amino -(C3-C6)- Cycloalkyl carbonyl, for example, 2-amino cyclo propylcarbonyl, 3-amino cyclo butyl carbonyl, 3-amino cyclopentyl carbonyl, 4-amino cyclohexyl carbonyl, and C1-(C8)-alkanoyl -- [-- this] which is permuted by the hydroxyl and amino and may be permuted by phenyl or cyclohexyl depending on the case, for example, be alike 2-friend no 1-hydroxy-4-methyl pentyl and a case -- amino-permutation phenyl - from which the intermediary may be protected, or cyclohexyl-(C1-C6)-alkyl -- For example, 2-amino-3-phenylpropyl or N-3rd butoxycarbonyl-2-amino-3-phenylpropyl, Amino, C1-(C4)-alkoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, A 1-deoxy HEKISO keto sill or a 1-deoxy PENTO keto sill, for example, 1-deoxy cell toss-1-IRU, 1-deoxy SORUBOSU-1-IRU or 1-deoxy rib loss-1-IRU, HEKISOSHIRU or pen

tosyl, for example, MANNOSHIRU, glucosyl or the galactosyl and a ** xylo sill, the ribosyl, or the sugar of which arabino sill [association was done Are] which can be in a pyranose or a furanose gestalt, and R2 and R2* become independent mutually, respectively. Hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, Isobutyl, the 2nd butyl, pentyl, hexyl, cyclopentyl methyl, Cyclohexyl methyl, 4-methylcyclohexyl methyl, phenyl, Benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2 and 4, 6-trimethyl benzyl, 4-tertiary butyl benzyl, 4-methoxybenzyl, 3, 4-dihydroxy benzyl, 3, 4-dimethoxy benzyl, 2-pyridyl methyl, 3-pyridyl methyl, They are 4-pyridyl methyl or 2-(4-pyridyl) ethyl. R3, R3*, R4, R4*, R10, and R10* are hydrogen, respectively, and are defined as R5 and R6 having mentioned above, and R8 and R8* become independent mutually, respectively. It becomes the atom and - clue which are hydrogen or have combined R9, R9*, and these, respectively. Form 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline or 2-azabicyclo octane frame, and R9 and R9* become independent mutually, respectively. Are as having given the definition as R9*, and R11 and R11* become independent mutually, respectively. the above -- setting -- respectively -- R9 -- It is hydrogen, the hydroxyl, or acetoxy and 1 in the principal chain of the above-mentioned compound of this invention or two or more amide groups (-CONH-) are the compound which may be permuted by -CH₂NH- or -CH-(OH) CH₂-, and its salt which can be permitted pharmacologically.

[0025] Furthermore, the radical and notation which have * and which reach and do not have * especially the desirable compound of Formula I In each case, it is the same, Q is the radical of Formula IIa, and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Nva, Nle, Phe, It is Tyr, Asp, or Glu and is the radical of] whose n+o+p is 0 or 1. D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 Hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, C6-(C10)-aryl -(C1-C2)- Alkyl, triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or (C6-C10) - aryl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or benzyl, and R3, R4, R8, R10, and R11 are hydrogen. R6 is oxygen. R9 Hydrogen, n-propyl, isopropyl, n-butyl, the 2nd butyl, isobutyl, benzyl, carboxymethyl, Carboxy ethyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, They are the compound which is 2-(methyl sulfinyl) ethyl, 2-(methyl sulfonyl) ethyl, Indore-2-ylmethyl, or Indore-3-ylmethyl, and its salt which can be permitted pharmacologically. The compound which can raise as a very desirable thing similarly * In each case, the radical and notation which it has and which reach and do not have * are the same. Q is the radical of Formula IIa and Y is oxygen. A E, F, or G among a formula IV[type They are Val, Phe, Ile, or Asp. And n+o+p It is the radical of] which is 0 or 1, and D is the radical of R1 or Formulas V or VI. R1 is hydrogen, C1-(C6)-alkyl sulfonyl, and phenyl. -(C1-C2)- Alkyl, Triphenylmethyl, C1-(C6)-alkoxy carbonyl, or phenyl -(C1-C2)- It is alkoxy carbonyl. R2 is hydrogen, phenyl, or benzyl, and R3, R4, R8, R10, and R11 are hydrogen. R5 is hydrogen or (C1-C4) - alkyl, and R6 is oxygen. And R9 is the compound which is hydrogen, isopropyl, the 2nd butyl, benzyl, carboxymethyl, 1-naphthyl methyl, 2-(methylthio) ethyl, or Indore-2-ylmethyl, and its salt which can be permitted physiologically.

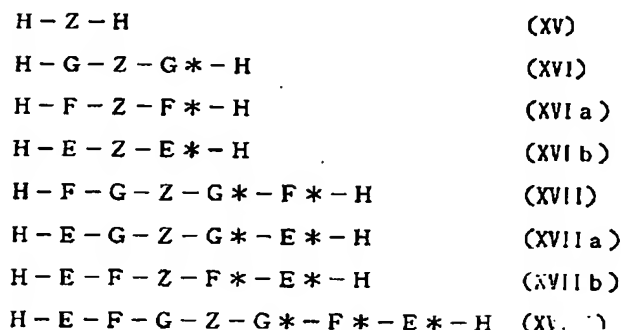
[0026] In order to carry out coupling of the fragmentation which has an end carboxyl group, or its reactant derivative to the corresponding fragmentation which has an isolation amino group again and to protect other functionality radicals if needed, this invention removes the protective group introduced temporarily, and relates to the method of manufacturing the compound of a formula (I) which consists of changing the compound obtained by this approach if needed into that salt that can be permitted physiologically.

[0027] The fragmentation of the compound of the formula (I) which has an end carboxyl group has the following formula.

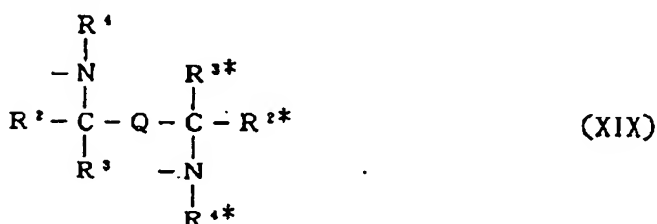
| | |
|---------------------|---------|
| D - O H | (VII) |
| D - E - O H | (IX) |
| D - F - O H | (X) |
| D - G - O H | (XI) |
| D - E - F - O H | (XII) |
| D - E - G - O H | (XIII) |
| D - F - G - O H | (XIV) |
| D - E - F - G - O H | (XIV a) |

Corresponding explanation is applied also to the same radical which has *.

[0028] The fragmentation of the compound of the formula (I) which has an end amino group has the following formula.



Setting at an above-mentioned ceremony, Z is a formula (XIX).
[Formula 10]



It is a ** machine.

[0029] When a target molecule is not symmetrical, other fragmentation other than the fragmentation of formula XV-XVIII protected to the ***** end amino group can be used. The approach suitable for generating amide association is Houben-Weyl and Methoden. der organischen Chemie, Volume 15/2; Bodansky etc., Peptide Synthesis and 2nd ed. () [Wiley & Sons,] [New] York 1976 or Gross, Meienhofer, The It is indicated by Peptides: Analysis, Synthesis, and Biology (Academic Press, New York 1979). Preferably, the following approach is used. It is N-hydroxy Succin imide, 1-hydroxy benzotriazol, or 3-hydroxy-4-oxy-as an alcoholic component. - 3, 4-dihydro - 1, 2, the activity ester method that uses 3-benzotriazine, The mixed anhydride method which uses coupling and the chlorination pivaloyl, ethyl chloroformate, or isobutyl which uses a carbodiimide like dicyclohexylcarbodiimide (DCC), or n-propane phosphonic acid anhydride (PPA), Or benzotriazol-1-yloxy tris (Dimethylamino) A URONIUMU reagent like a phosphonium reagent like phosphonium hexafluorophosphate (BOP) or 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, and 3-tetramethyl URONIUMU tetrafluoroborate (TBTU) Coupling to be used.

[0030] (a) a formula (V) or (V*) the formula (VIII) covered -- or (VIII*) is compounded by the general approach that fragmentation manufactures amino acid.

(b) a formula (VI) or (VI*) the formula (VIII) covered -- holding the core of chirality, fragmentation can leave corresponding amino acid and or (VIII*) can compound it. alpha-torr fluoro methane sulfonyloxy carboxylic acid, nothing, and this can be made to react through alpha-BUROMO carboxylic acid or a lactic acid with the nucleophilicity compound which has R1 and R11 or R1*, and R11* according to diazotation at -20 degrees C - 50 degrees C in a rare mineral acid. Or this compound leaves malonic ester and is manufactured. Monod or the malonic ester by which the JI permutation was carried out is obtained according to alkylation of this malonic ester, and this is changed into the derivative of the request after hydrolysis by the decarboxylation.

(c) a formula (VII) or (VII*) the formula (VIII) covered -- the alpha-amino acid which corresponds while fragmentation holds the core of chirality is left, and or (VIII*) is manufactured. A lactic acid can be obtained according to diazotation at -20 degrees C - 50 degrees C in a rare mineral acid, and this can be made to react with the electrophilicity compound which has R1 or R1*.

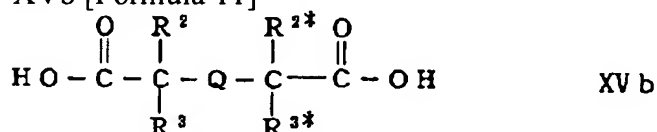
[0031] It is compounded by the general formula.(IX), (X), (XI), and known approach to which fragmentation manufactures amino acid and a peptide by and (XIVa) reaching (XIV) (VII) (XIII). The fragmentation of Formula XV Known approach [KSasse in Houben-Weyl and Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U.-H.Felcht in Houben-Weyl and Methoden der organischen Chemie, Volume, 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D.Redmore in Griffiths, ed., and Phosphorus It is compounded by Chemistry and Vol. 8, 515-page]. Preferably, the following approach is used.

[0032] By Known Approach, 1. For Example Hypophosphorous acid or hypophosphorous acid ester

[S.J.Fitch, J.Am.Chem.Soc.86 (1964) 61] Aldehyde and Schiff base [H.Schmidt [from benzylamine], and Ber.81 (1948) 477;W.M.Linfield etc., J. by making it react with Org.Chem.26 (1961) 4088] By making the above-mentioned hypophosphorous acid or hypophosphorous acid ester react with an aldehyde and the Mannich base [L.Maier.Helv.Chim.Acta 50 (1967) 1742] from dibenzylamine 1-permutation screw (hydroxymethyl) phospho NAUSU acid [V.Ettel which the above-mentioned hypophosphorous acid or hypophosphorous acid ester is made to react with an aldehyde, and corresponds, Collect.Czech.Chem.Comm.26 (1961) 2087] is obtained. Permutation [KSasse in Houben-Weyl of the hydroxyl by the benzylamino radical by the known approach, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, and Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963;U.-H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie and Volume 12/E/2, Glorg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982;D.Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus By Chemistry and Vol. 8,515-page], formula XVaB-Z-B The compound of XVa (the inside of a formula and B are benzyls) is compounded.

2. Compound the compound of Formula XV by the contact hydrogenation [T.W.Greene, Protective Groups in Orgnic Synthesis, J.Wiley & Sons, New York 1981] of the compound of the formula XVa by the known approach. The fragmentation of Formula XVI, XVII, and XVIII is compounded by the general known method of manufacturing amino acid and a peptide.

[0033] One piece or two amide groups or more of the compound of Formula I - CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis- ***** transformer), -COCH₂-, -CH(OH) CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, and -P(O) (OR¹⁵) CH₂- and -P(O) (OR¹⁵)₂NH- or -NH-CO- may permute. Formula XVb [Formula 11]



***** Known approach [KSasse in Houben-Weyl and Methoden der organischen Chemie Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963;U.-H.Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/E/2, and Georg Thieme It can obtain by the radical addition of hypophosphorous acid [preferably as opposed to an olefin by Verlag, Stuttgart, and 1982]], or hypophosphite. This type of ** PUCHIDO analogue can be manufactured by the known approach which can be found out in the following reference.

A.F. Spatola in "Chemistry Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins"1983 (B.) [Weinstein] et al. and eds.Marcel Dekker, New York, p.267(reviewarticle);J.S.Morley, Trends Pharm Sci.(1980) p.463 - 468(review article);D.Hudson et al., Int.J.Pept.Prot.Res. (1979), 14,177 - 185(-CH₂NH-, -CH₂CH₂-);A.F.Spatola et al., LifeSci. (1986), 38, 1243 - 1249(-CH₂-S-);M.M.Hann, J.Chem.Soc.Perkin Trans.1 (1982)307-314(-CH=CH-, cis and trans);J.K.Whitesell et al., Chirality 1, 89 (1989) - 91(-CH=CH-trans) R.G.Almquist et al., J.Med.Chem. (1980), 23, 1392 - 1398(-COCH₂-);C.Jennings-White et al., TetrahedronLett.(1982) 23, 2533(-COCH₂-);M.Szelke et al. and EP-A 45665 (1982), CA: 97:39405(-CH(OH) CH₂-);M.W.Holladay et al., Tetrahedron Lett.(1983) 24, 4401-4404(-CH(OH) CH₂-);V.J.Hruby, and Life Sci. (1982) and 31,189 - 199(-CH₂-S-);N.E.Jacobsen, P.A.Barlett, J.Am.Chem.Soc.(1981)103,654-657 (-P(O) (OR) NH-).

[0034] It is known from reference and actuation required before installation of a protective group and manufacture of the compound of a formula I like removal and after manufacture is for example, T.W.Green"Protective. Groups in Organic It is indicated by Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981). the compound of the formula I which the salt of the compound of the formula I which has a salt formation radical is the approach of itself known, for example, has a basic group -- the stoichiometry-amount of a suitable acid -- or it is manufactured by making the compound of the formula I which has an acidic group react with the stoichiometry-amount of a suitable base. The mixture of the stereoisomer generated in composition of the compound of Formula I, especially the mixture of a diastereomer are separable by the approach of itself known with fractional crystallization or a chromatography.

[0035] The compound of the formula I by this invention has enzyme-inhibition nature. Especially these compounds check an operation of a retrovirus aspartyl protease like an operation of a HIV protease. The enzyme-inhibitory action of the Miri - subnanomole range can be measured as follows.

[0036] The substrate of the HIV protease currently used to an experimental principle current is divided, and is hepta-peptide:H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH [Biophys.Res.Comm.156 (1988) 297-303, such as P.L.Darke,]. A HIV protease is divided in a substrate between the 2nd Phe and Pro. The permutation of the

proline by 5-OKISA proline in this sequence gave the substrate which can be divided quite quickly by the HIV protease, and making it possible to perform more rapid analysis as a result using a little enzyme was found out by surprised BE *****.

[0037] General actuation of examining inhibition of a HIV protease (a) about manufacture H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH(H-Opr-OH=5-OKISA proline) 2mg of a substrate solution, it is MGTE. It dissolves in 1ml (a supersonic wave will be used if it can do) of 15 buffer solutions, and then filters through a sterilization filter (0.45 micrometers).

(b) a 2.5 times as much inhibitor as the mol concentration of a manufacture request of an inhibitor solution - every of a solution -- measure and put into ml and dissolve in DMSO (10% of the last capacity). It is MGTE about this solution. It thins with the 15 buffer solution and filters through the last capacity, and nothing and a sterilization filter (0.45 micrometers).

(c) Accept the need in 5micro of manufacture HIV protease solutions l of a protease solution, and it is MGTE. It thins with the 25 buffer solution.

(d) Pay each sample of 10micro of test actuation substrate solutions l to each test tube (16x100) which has a screw cap with a pipet. Because of a blank test, it is DMSO. MGTE containing 10% 10micro of 15 buffer solutions l is put in by PI ** TTO. The sample of 1.0microl of an inhibitor solution is paid to other test tubes. Each sample is cultivated at 37 degrees C for 5 to 10 minutes, and 5micro of protease solutions l is added. After reacting at 37 degrees C for 2 hours, 10 or 20microl is moved from each sample to drawing and a micro vial with a pipet (sensibility of HPLC equipment), and it thins with 120micro of HPLC solvents l.

溶剤系：0.1M 磷酸 (pH2.5) 80 (w/w) %

アセトニトリル 20 (w/w) %

カラム：Merck LICHROSORB^R RP18 (5 μm) 250 × 4

流速：1 ml/分

カラム温度：42 °C

デテクターパラメーター：215 nm、0.08 AUF, 18.2 °C

分析時間：11分

基質に対する保持時間：8.1分

(e) HPLC analysis conditions : N-末端テトラペプチドに対する保持時間：3.9分

(f) Required solvent (1) The MGTE15 buffer solution

モルホリノエタンスルホン酸 (MES) 20 mM

グリセロール 15 % (w/v)

トライトン×100 0.1 % (v/v)

EDTA 5 mM

NaCl 0.5 M

フェニルメチルスルホニルフルオリド (PMSF) 1 mM

(2) A MGTE25 buffer-solution presentation is MGTE except differing in the following point. It is the same as that of the presentation of 15.

グリセロール 2.5 % (w/v)

+ジチオスレイトール (DTT) 1 mM

MES, EDTA, NaCl, DTT, and PMSF are measured and put into an Erlenmeyer flask, it dissolves in little water, and pH is adjusted to 6. A suitable quantity of glycerol is measured and put into the flask which the graduation attached, and Triton Rx100 is put in with a pipet. This water solution is put into the flask which the graduation attached, and this is carried out by the mark with water.

(3) Manufacture 0.1M solution of HPLC solvent alt.-phosphoric acid (FLUKA extraordinarily pure class).

This solution is correctly adjusted to pH2.5 by triethylamine (FLUKA extraordinarily pure class). The weight of a solution is measured, and a suitable quantity of an acetonitrile (n. b.hood) is measured and put in. It fully mixes and degasifying is carried out with helium 99.999% for about 5 minutes.

(g) evaluation -- separate a hepta-peptide from N-end tetrapeptide generated in enzyme-fission in the bottom of the condition chosen in this case. % of a tetrapeptide peak to the grand total of a tetrapeptide + hepta-peptide is equivalent to the disunit rate.

[0038] Fmoc to p-** NJIRU oxy-benzyl alcohol (addition about 0.5 millimols /, 1g of resin) which esterified ***** PUCHIDO by Fmoc-Ile-OH from nova BIOKEMU -- it compounded gradually using the model 430A peptide synthesis machine from law and an applying DOBIO system. 1g of resin -- using it -- and composition -- Fmoc -- it carried out using the synthetic program which deformed to law. The following amino acid derivative was used. Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-Phe-OObt In order to compound Fmoc-Asn-OH and Fmoc-Ser(tBu)-OObt, and Fmoc-Opr-OH, H-Opr-OtBu is compounded using approaches (J.C.S.Chem.Comm.1981, and [97-98]), such as Vasella, and this is made to react to the bottom of existence of NaHCO₃ with Fmoc-Osu in dioxane/water (1:1). The fission next to the tertiary butyl ester by trifluoroacetic acid gives Fmoc-Opr-OH. Amino acid derivative 1 millimol which has an isolation carboxyl group in each case is measured together with HOOBt0.95 millimol, and is put into the cartridge of a synthetic vessel. These amino acid dissolves in DMF4ml, and carries out direct preliminary activation in a cartridge by adding 2ml of 0.55 molar solution of the diisopropyl carbodiimide in DMF. The HOOBt ester of other amino acid is dissolved in NMP6ml, and coupling is carried out to the resin beforehand deblocked by 20% piperidine in DMF like the amino acid which carried out preliminary activation within the system of reaction next. A peptide is divided from resin after composite completion, and trifluoroacetic acid removes a side-chain protective group as a positive ion trap to coincidence using thioanisole and ethane dithiol. Chromatography processing of the residue which remains is carried out on alkylation dextran gel 10% using a strong acetic acid. The fraction containing a pure peptide is put together, and it freeze-dries.

Mass spectrum(FAB):854(M+H+)

Amino-acid analysis Asp:0.98;Ser:0.80;Glu:1.00;Ile:1.05 ;P he:2.10;NH 3:1.76.

[0039] This invention relates to the pharmacological constituent which contains use of the compound of the formula I as physic, and this compound again. The use in the primates, especially Homo sapiens is desirable. A pharmacological constituent contains the effective dose of the inorganic or organic excipient which can be used pharmacologically, and a compound [activity / Formula / I / together]. a nose -- inner and a intravenous target -- oral use [hypodermically] is possible. It depends for the dose of an activity compound on the class, the weight, the age, and the medication method of a homeotherm. The pharmacological constituent of this invention is manufactured by the dissolution of itself known, mixing, granulation, or the covering approach.

[0040] In the gestalt over oral use, an activity compound is mixed with the additive of common use, for example, an excipient, a stabilizer, or an inactive dilution agent to this purpose, and it changes into a suitable administration gestalt, for example, a tablet, a covering tablet, a hard gelatine capsule, aquosity, liquorishness, oily suspension or aquosity, liquorishness, or an oleaginous solution by the approach of common use. The examples of the inactive vehicle which can be used are gum Arabic, a magnesia, a magnesium carbonate, potassium phosphate, a lactose, a glucose, fumaric-acid stearyl magnesium or starch, especially corn starch. Manufacture is performed as dry type or wet granulation. Suitable oily excipients or solvents are vegetation or animal oil, for example, sunflower oil, and liver oil.

[0041] In hypodermically or intravenous target administration, an activity compound or its salt which can be permitted physiologically is changed into a solution, suspension, or an emulsion to this purpose if needed together with the matter of common use, for example, a solubilizing agent, an emulsifier, or other adjuvants. the example of a suitable solvent -- water, a physiology salt solution or alcohol, for example, ethanol, a propanediol or glycerol and a sugar solution, for example, a glucose, or a mannitol solution -- or -- otherwise, it is the mixture of various these solvents.

[0042] Similarly, the DEPO formula with which it can inject can be used. The example of the drugs gestalt which can be used is oily crystal suspension, a micro capsule, a rod, or a transplant. The latter can consist of for example, a polylactic acid-PORIGU cholic acid copolymer or a compatibility polymer based on Homo sapiens albumin so that an organization, especially a biodegradability polymer.

List Bocof a cable address : 3rd butyloxy carbonyl Chg: :dichloromethane DMF:dimethylformamide DMAP:4-dimethylaminopyridine DMSO:dimethyl-sulfoxide EDAC:1- the Cyclohexyl Glycyl d:double-line TLC:thin-layer chromatography DCC:dicyclohexylcarbodiimide DCM -- m:multiplet-line [in a vacuum] M:molecule peak NEM:N-ethyl Morpholine Npg: (3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl -- carbodiimide

hydrochloride EA:ethyl-acetate FAB:***** HOBt:hydroxy benzotriazol i.Vac: -- Neopentyl glycol
 MS: Mass spectrum PPA: n-propyl phosphonic acid anhydride RT: Room temperature s: Single line m.p.:
 Melting point t: Triplet Tbg:tertiary butyl glycol TBTU:2- (1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, 3-
 tetramethyl URONIUM tetrafluoroborate THF:tetrahydrofuran Thia:2-thienyl alanyl Z: other cable
 addresses used to benzyloxycarbonylamino acid In peptide chemistry, it is equivalent to 3 character codes of
 common use [as [indicate / for example, / by Eur.J.Biochem.138 (1984), and 9-37]]. Unless it is shown
 especially clearly, amino acid is always L arrangement.

[0043]

[Example] The following examples are not indicated in order to explain this invention, and they do not limit this invention.

example 1a screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid screw (hydroxymethyl) phosphinic acid H₃PO₂ (50%)100g (0.76 mols) -- dark -- HCl500ml and paraformaldehyde 47.5g (1.58 mols) mixture are first agitated for three days under 2 hours and reflux at 60 degrees C. After cooling, water is removed in a rotation evaporator and the residue is co-evaporated 4 times or more with toluene. The residue is a product (86g, 90%) of the gestalt of a viscous oil. This thing is made to react, without refining further.

80g (0.63 mols) of screw (chloro methyl) phosphinic acid chloride screw (hydroxymethyl) phosphinic acid is dropped to ebullition SOCl₂500g, agitating. Mixture is boiled under 3 more hour reflux after the completion of addition. The distillation under atmospheric pressure of a superfluous thionyl chloride removes, and fractional distillation classifies the residue. A product boils at 85-98 degrees C / 3-3.5mm (yield: 91g, 79%).

agitating, screw (chloro methyl) phosphinic acid profit ***** chloride 17g (94 millimol) is dropped to 20ml of distilled water, and is agitated at a room temperature for 1 hour. Next, mixture is filtered and evaporation to dryness of the filtrate is carried out. The residue is a white solid-state (m. p:75-78 degrees C) (yield: 12.5g, 82%).

12g (74 millimol) of screw (benzyl aminomethyl) phosphinate acid chloride screw (chloro methyl) phosphinic acid is gradually added to benzylamine 80g at a room temperature, agitating. In the meantime, temperature rises slightly. Next, mixture is heated at 115 degrees C for 24 hours. By vacuum distillation removing superfluous benzylamine, it dissolves in 150ml of distilled water, the white residue is filtered, and it is dark HCl. It mixes with 30ml and agitates at a room temperature for 1 hour. Suction filtering out of the white precipitation is carried out, and it washes with water, and then dries on 2OP5. Yield: 20g (79%). m. p:254 degrees C.

It dissolves in 500ml of glacial acetic acids, and 20g (59 millimol) of screw (aminomethyl) phosphinate acid chloride screw (benzyl aminomethyl) phosphinate acid chloride is hydrogenated in [H₂] three days using Pd/C(5%) 3g. A catalyst is filtered out and it extracts with water in a Soxhlet extractor. Water is condensed and a product is deposited (yield: 6.2g (66%)). m. p:290 degrees C.

In 37mg of screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid screw (aminomethyl) phospho NAUSU acid chloride acid chloride, they are 98mg of N-3rd butoxycarbonyl-L-valine, and NEM. 0.57ml and HOBt It is DMF together with 60mg. It dissolves in 2ml. It is EDAC at 0 degree C. 85mg is added and, subsequently overnight churning is carried out by 1 hour and RT at this temperature. Vacuum removal of the solvent is carried out in a rotation evaporator, and the chromatography on silica gel refines the residue. Yield is 97mg (81%).

MS(FAB): 523(M+H)+;423;323[0044] It is DE28 about other manufacture screw (aminomethyl) phosphinate acid chloride of example 1bN and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid. 05 It compounds, as mentioned above by the approach of 074.

It is DMF at 0 degree C about N and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-valyl-aminomethyl) phosphinic acid NEM3.45g (30 millimol). It drops to 6.52g (30 millimol) of N-3rd butoxycarbonyl-L-valine and TBTU9.63g (30 millimol) in 70ml gradually. After the completion of addition, mixture is agitated at 0 degree C for further 15 minutes. Next, 1.6g (10 millimol) of phosphinate acid chloride of the screw (aminomethyl) which dissolved in 70ml of water is similarly dropped at 0 degree C. A stop and mixture are agitated for cooling at a room temperature for further 5 hours. A solvent is removed in a rotation evaporator and the chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/CH₃ OH/AcOH:18/1/1) refines the residue. Yield: 46%.

1 H-NMR(270 MHz/DMSO/TMS): 0.82 (dd, 12H), 1.37 (s, 18H), 1.95 (m, 2H), 3.03 (d, broadcloth, 4H, JPH=10Hz), 3.81 (dd, 2H), 6.74 (d, broadcloth, 2H), 7.75 (s, broadcloth, 2H)

MS(FAB): 567(M+2 Na-H)+, 545(M+Na)+ [0045] the example 2 screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenylalanyl amino methyl)-phosphinic acid example 1 -- the same -- carrying out -- the [screw

(aminomethyl) phosphinate acid chloride and] -- it compounds from 3-butoxycarbonyl-L-phenyl alanyl. MS(FAB): Agitate 619(M+H)+, 519, 3 N [of 419 examples], and N'-screw (L-phenylalanyl amino methyl) phosphinate acid chloride N, and 220mg (0.35 millimol) of N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenylalanyl amino methyl) phosphinic acid at a room temperature for 1 hour in 10ml of 3-N solutions of HCl in 1/1 of dioxane/methanols. It is used for the following process, without carrying out vacuum removal of the volatile component in a solution, and refining the residue further.

It is made to be the same as that of 4 Ns of MS(FAB):391(M+H)+ examples, and the N'-screw [2S(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl) (-3-(1-naphthyl) propionyl)-L-phenyl alanyl aminomethyl] phosphinic acid example 1. N and N'-screw (L-phenylalanyl amino methyl) phosphinate acid chloride and 2S-(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl)-3 - (1-naphthyl) It compounds from propyne acid [J.Med.Chem.31 (1988) 1839].

MS(FAB) 1047(M+Na)+, 5 Ns of 1025(M+H)+ examples, and 2.4g (46 millimol) of N'-screw (L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride screw (3rd butoxycarbonyl-L-valyl aminomethyl) phosphinic acid are agitated at a room temperature in 3-N solution of HCl in a methanol/dioxane (1:1) for 3 hours. the volatile component of a solution -- vacuum removal -- carrying out -- and the residue -- for a methanol -- and diethylether 200ml -- it is made to precipitate in inside Yield: 80%.

1 H-NMR(270 MHz/DMSO/TMS): 0.95(d, 12H);2.08(m, 2H);3.31(s, broadcloth, 4H);3.69(d, 2H);8.17(s, broadcloth, 6H);8.68 (s, broadcloth, 2H)

MS(FAB / triethanolamine / LiCl): 335(M+2 Li-H)+ [0046] 6 Ns of examples and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenyl alanyl-L-valyl aminomethyl) phosphinic acid NEM39mg (0.34 millimol) are dropped to N-3rd butoxycarbonyl phenylalanine 91mg (0.34 millimol) and TBTU109mg0.34 millimol dissolved in acetonitrile 50ml at 0 degree C. 50mg (0.15 millimol) of N [which agitated mixture at 0 degree C for 10 minutes and then was dissolved in an acetonitrile / 30ml (1:1) of water], and N'-screw (L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride, and NEM32mg (0.2 millimol) are dropped. A stop and mixture are agitated for cooling at a room temperature for 3 hours. A solvent is removed in a rotation evaporator and the chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/methanol / AcOH/H₂O:100/10/1/1) refines the residue. Yield : 63%
1 H-NMR : 0.85 (270 MHz/DMSO/TMS) ; 1.28 (dd, 12H) ; 2.01 (s, 18H) ; (m, 2H) 2.72 (t, 2H); 2.98 (d, 2H); 3.13 (s, broadcloth, 4H); 4.13 to 4.32 (m, 4H); 7.05 (d, 2H); 7.11 to 7.32 (m, 10H); 7.83 (S, broadcloth, 2H); 8.21 (s, broadcloth, 2H)

MS(FAB, triethanolamine, LiCl): Compound from 30mg of N and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-L-phenyl alanyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid like 7 Ns of 829(M+2 Li-H)+;823(M+Li)+ examples, and the N'-screw (L-phenyl alanyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride example 5. Yield: 84%.

1 H-NMR(270 MHz/DMSO/TMS);0.90(d, 12H);1.97(m, 2H);2.91(dd, 2H);3.19(dd, 2H);3.35(s, broadcloth, 4H);4.17(t, broadcloth, 2H);4.28(t, 2H);7.20-7.48(m, 10H);8.13(s, broadcloth, 6H);8.60 (d, 2H)

It compounds from N and N'-screw (L-valyl aminomethyl) phosphonate acid chloride like 8 Ns of MS (FAB / triethanolamine / LiCl);629(M+2 Li-H)+;623(M+Li)+ examples, and the N'-screw (2S-(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl) (-3-(1-naphthyl) propionyl)-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid example 4. Yield: 35%.

1 H-NMR(270 MHz/DMSO/TMS);0.85(d, 12H);1.12(s, 18H);1.98(m, 2H);2.87(d, 2H);3.0-3.7(m, about 12 H);4.18(m, 2H);7.29-7.93(m, 14H);8.19(d, 2H);8.28 (d, 2H)

MS ; 967 (FAB / triethanolamine / LiCl) It is made to be the same as that of 9 Ns of (M+2 Li-H)+;961 (M+Li)+ examples, and the N'-screw (2S-(1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl) (-3-phenyl propionyl)-L-BARIRU aminomethyl) phosphinic acid example 4. N and N'-screw (L-valyl aminomethyl) phosphinate acid chloride and 2S-(1 and 1-dimethyl ethyl sulfonyl methyl)-3 - It compounds from phenyl propionic-acid [J.Med.Clem.31 (1988) 1839]. Yield: 43%.

MS(FAB / triethanolamine / LiCl): Compound from N and N'-screw (L-valyl aminomethyl) phosphinate acid chloride and the 3rd butoxycarbonyl glycine like 10 Ns of 867(M+2 Li-H)+;861(M+Li)+ examples, and the N'-screw (3rd butoxycarbonyl-glycyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid example 6. Yield; 71%.

MS(FAB / triethanolamine / LiCl): 649(M+2 Li-H) +;643(M+Li)+ [0047] It compounds from N and N'-screw (3rd butoxycarbonyl-glycyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid like 11 Ns of examples, and the N'-screw (glycyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinate acid chloride example 5.

Since it became timeout time, translation result display processing is stopped.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-331067

(43)Date of publication of application : 14.12.1993

(51)Int.Cl.

A61K 31/66

A61K 37/64

C07F 9/32

C07F 9/36

(21)Application number : 02-419203

(71)Applicant : HOECHST AG

(22)Date of filing : 14.12.1990

(72)Inventor : BUDT KARL-HEINZ
PEYMAN ANUSCHIRWAN

(30)Priority

Priority number : 89 3941607 Priority date : 16.12.1989 Priority country : DE
90 4018942 13.06.1990

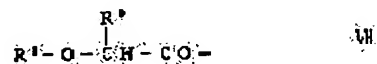
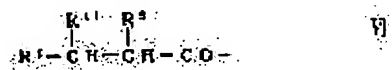
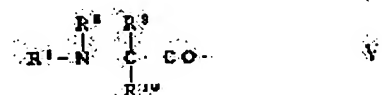
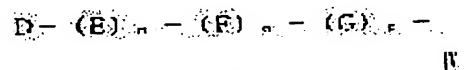
DE

(54) INHIBITOR OF RETROVIRAL PROTEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound, capable of inhibiting actions of a retrovirus protease and useful for treating AIDS.

CONSTITUTION: This inhibitor comprises a compound represented by formula I [Q is represented by formula II or III or S(O)_m [Y is O or S; R₅ is H, an alkyl, an alkenyl, an aryl, etc.; R₆ is O or S; R₇ is H, an alkyl, an aryl, an arylalkyl, etc.; (m) is 0-2]; A is represented by formula IV [E, F and G are each an amino acid, an imino acid, etc.; D is R₁, formula V to VII [R₁ is H, carboxyl, an alkyl, an aryl, a cycloalkyl, R_{1a}-W (R_{1a} is H, carboxyl, an alkyl, etc.; W is CO, CS, S, SO, etc.), glycosyl, etc.; R₈ is H or an alkyl; R₉ is H, an alkyl, OH, etc.; R₁₀ is H or an alkyl; R₁₁ is H, OH, an alkanoyloxy, etc.]]; R₂ is R₁ except glycosyl or, together with R₄, forms a 5- to a 12-membered mono- or bicyclic ring system or, together with R₃, forms a 3- to a 12-membered ring system; R₃ is H or an alkyl; R₄ is H or an alkyl; groups with * are same as those without *], e.g. bis(tertiary butoxycarbonyl-L-valyl-aminomethyl) phosphinic acid.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-331067

(43)公開日 平成5年(1993)12月14日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/66 | A D Y | 8314-4C | | |
| 37/64 | | 8314-4C | | |
| C 0 7 F 9/32 | | 7731-4H | | |
| 9/36 | | 7731-4H | | |

審査請求 未請求 請求項の数13(全 32 頁)

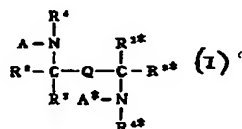
| | | | |
|-------------|--------------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平2-419203 | (71)出願人 | 590000145 ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国、フランクフルト・アム・マイン(番地無し) |
| (22)出願日 | 平成2年(1990)12月14日 | (72)発明者 | カルルーハインツ・ブット ドイツ連邦共和国デー6233ケルクハイム ノタウヌス、アム・フラクスラント18 |
| (31)優先権主張番号 | P 3 9 4 1 6 0 7. 0 | (72)発明者 | アーヌシルヴァン・バイマン ドイツ連邦共和国デー6233ケルクハイム ノタウヌス、インデンブライヒヴィーゼン 9 |
| (32)優先日 | 1989年12月16日 | (74)代理人 | 弁理士 高木 千嘉 (外2名) |
| (33)優先権主張国 | ドイツ(DE) | | |
| (31)優先権主張番号 | P 4 0 1 8 9 4 2. 3 | | |
| (32)優先日 | 1990年6月13日 | | |
| (33)優先権主張国 | ドイツ(DE) | | |

(54)【発明の名称】 レトロウイルスプロテアーゼの阻害剤

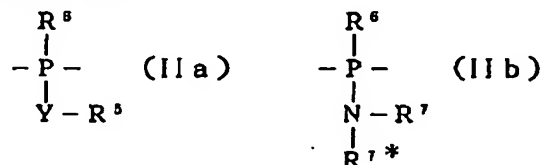
(57)【要約】 (修正有)

【目的】レトロウイルスプロテアーゼの作用を阻害する物質、該物質の製法、該物質の使用及び該物質を含有する医薬を提供する。

【構成】下記式(I)



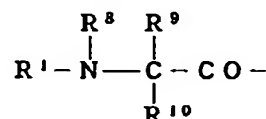
【式中、Qは



等の基、Aは

D-(E)、-(F)、-(G)、-

の基、E、F、Gは天然又は非天然のアミノ酸、アザアミノ酸又はイミノ酸、n、o、pは0又は1、DはR¹又は

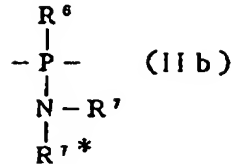
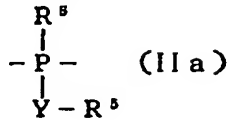
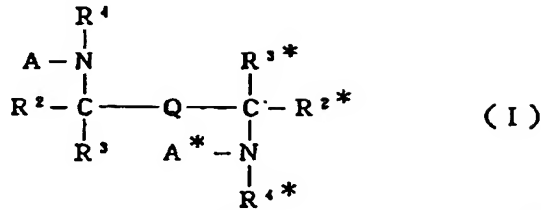


等R¹、R²、R³は水素、カルボキシル、アルキル等、R³、R⁴、R¹⁰は水素又はアルキル、R⁵、R⁷、R⁸は水素、アルキル等、Y、R⁶は酸素又は硫黄、mは0、1又は2を示す；*は*なしのものと同一の化合物及びその生理学的に許容し得る塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I

【化1】



の基であり、

Yは、酸素または硫黄でありそしてmは0、1または2であり、

Aは、式IV

D-(E)_n-(F)_o-(G)_p-IV

の基でありそしてA*は式IV*

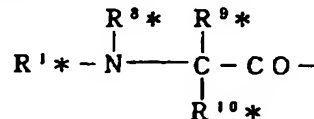
D*-(E*)_n*(F*)_o*(G*)_p*-の基であり、

E、E*、F、F*、GおよびG*は、それぞれ相互に独立して、天然または非天然のアミノ酸、アザアミノ酸またはイミノ酸であり、

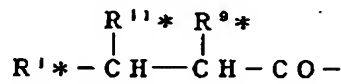
n、n*、o、o*、pおよびp*は、それぞれ独立して0または1であり、

Dは、R¹または式V、VIまたはVII

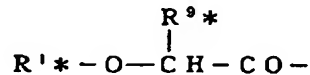
※



(V*)



(VI*)



(VII*)

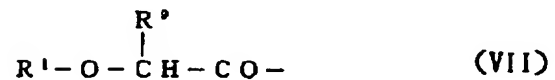
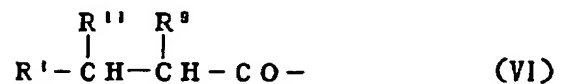
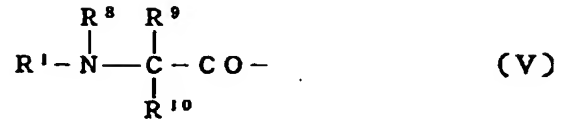
の基であり、

R¹ およびR¹*は、それぞれ相互に独立して(a₁) 40 水素、カルボキシル、(C₁~C₁₀)-アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によっては、メルカプト、ヒドロキシル、(C₁~C₇)-アルコキシ、カルバモイル、(C₁~C₈)-アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C₁~C₇)-アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、場合によっては1、2または3個の(C₁~C₈)-アルキル基により置換されていてもよいアミジノ、場合によっては1または2個のベンジルオキシカルボニル基によりまたは1、2、3ま

*の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。上記式においてQは、式IIa、IIbまたはIIc

【化2】

※【化3】



の基であり、そしてD*はR¹*または式V*、VI*またはVII*

【化4】

たは4個の(C₁~C₈)-アルキル基により置換されていてもよいグアニジノ、(C₁~C₇)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₇)-アルキルアミノ、(C₁~C₈)-アルコキシカルボニルアミノ、(C₇~C₁₀)-アルアルコキシカルボニル、(C₇~C₁₀)-アルアルコキシカルボニルアミノ、フェニル-(C₁~C₄)-アルコキシ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、(C₁~C₈)-アルキルスルホニル、(C₁~C₈)-アルキルスルフィニル、(C₁~C₈)-アルキルチオ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、スルファモイル、スルホ、カルボキサミド、ホルミル、ヒドラゾノ、イミノ、基CONR¹²R

3

¹ または CONR¹ ² *R¹ ³ * の基からなる3個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは5個までの (C₁ ~ C₆) - アルカノイルオキシにより置換されていてもよい]、一、二または三環式 (C₃ ~ C₁₀) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₀) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₆) - アルキル [式中、シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、Cl、Br、I、カルボキシル、カルバモイル、カルボキシメトキシ、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシ、(C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₁ ~ C₇) - アルキルオキシカルボニル、アミノ、(C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、アミジノ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、ヒドラゾノ、イミノ、グアニジノ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシスルホニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシスルフィニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノ、(C₆ ~ C₁₂) - アリール - (C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₇) - アルキルアミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、(C₆ ~ C₁₄) - アリール、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルまたは (C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル [式中、アリール部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、モノ -、ジ - またはトリヒドロキシ - (C₁ ~ C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、カルボキサミド、モノ - またはジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノカルボニル、ニトロ、(C₁ ~ C₇) - アルコキシ、(C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシカルボニル、ア

(a₂) 式VIIIまたはVIII*R¹ * - W (VIII)

[式中、R¹ * および R¹ * * は、それぞれ (a₁) において R¹ および R¹ * として定義した通りでありそして W または W* は、CO、-CS-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NH-SO₂-、-NHCO-、-CH(OH)-、-N(OH)- または -CO-V- (式中、V は 1 ~ 10 個のアミノ酸を有するペプチドである) である] の基であるか、または R¹ および R¹ * が、相互に独立して、それぞれ R¹ ¹ および R¹ ¹ * およびそれらを結合している原子と一緒にあって、5 ~ 12 個の環員を有しそして炭素は別として 1 個の硫黄原子 (この原子は場合によってはスルホキンドまたはスルホンに酸化されていてもよい) を含有していてもよい - または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または (a₃) 天然に存在するアルドテトロース、アルドペントース、アルドヘキソース、

4

* ミノ、(C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ、カルボキシル、カルボキシメトキシ、アミノ (C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ - (C₁ ~ C₇) - アルキル、ジ - (C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ - (C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイル、スルファモイル、(C₁ ~ C₇) - アルコキシスルホニル、(C₁ ~ C₆) - アルキルスルホニル、スルホ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、グアニジノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルおよび (C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノからなる系からの 1、2 または 3 個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、Het、Het - (C₁ ~ C₆) - アルキル、Het - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、Het - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル、Het - (C₃ ~ C₆) - シクロアルコキシ - (C₁ ~ C₄) - アルキル、Het - チオ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、Het - チオ - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、Het - チオ - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル [Het は、それぞれの場合において、5 ~ 7 員の一環式環系または 8 ~ 10 員の二環式環系の基であり、該基はベンゾ - 縮合していてもよく、芳香族性であってもよく、部分的にまたは完全に水素添加されたものであってもよく、異種元素として N、O、S、NO、SO、SO₂ からなる群からの 1、2、3 または 4 個の異なる基を含有していてもよく、1 ~ 6 個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては (a₁) において (C₆ ~ C₁₄) - アリールに対して定義したようにおよび (または) オキシによりモノ -、ジ - またはトリ置換されていてもよい] または基 NR¹ ² R¹ ³ または NR¹ ² * R¹ ³ * であるか、または

R¹ * * - W* (VIII*)

ケトペントース、ケトヘキソース、デオキシアルドース、アミノアルドースおよびオリゴサッカライドおよびこれらの立体異性体から誘導されたグリコシル基、好ましくはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル基であり、R² および R² * は、相互に独立して、(a₁) または (a₂) においてそれぞれ R¹ および R¹ * として定義した通りであるかまたはそれぞれ R⁴ および R⁴ * およびこれらを結合している原子と一緒にあって、5 ~ 12 個の環員を有する - または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれ R³ および R³ * およびこれらを結合している原子と一緒にあって、3 ~ 12 個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R³ および R³ * は、それぞれ相互に独立して、水素または (C₁ ~ C₃) - アルキルであり、

R⁴ および R⁴ * は、それぞれ相互に独立して、水素または (C₁ ~ C₈) - アルキルであり、
 R⁵ は水素、(C₁ ~ C₂₀) - アルキル、(C₂ ~ C₂₀) - アルケニルまたはアルキニル、(C₇ ~ C₂₀) - アリールアルキル、(C₈ ~ C₂₀) - アリール、(C₉ ~ C₈) - シクロアルキル〔該基は場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量またはホスフェートプロドラッグであり、
 R⁶ は、酸素または硫黄であり、
 R⁷ および R⁷ * は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁ ~ C₂₀) - アルキル、(C₂ ~ C₂₀) - アルケニルまたはアルキニル、(C₈ ~ C₂₀) - アリール、(C₇ ~ C₂₀) - アリールアルキル〔これらの基のそれぞれは場合によっては、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕であるかまたは一緒になって2 ~ 6個の炭素原子を有する環を形成し、
 R⁸ および R⁸ * は、それぞれ相互に独立して、水素または (C₁ ~ C₈) - アルキルであるか、または、それぞれ R⁹ および R⁹ * およびこれらを結合している原子と一緒に5 ~ 12個の環員を有する一または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、
 R⁹ および R⁹ * は、それぞれ相互に独立して、それぞれ (a₁) において R¹ および R¹ * として定義した通りであるか、それぞれヒドロキシルまたは (C₁ ~ C₄) - アルカノイルオキシであるか、または、それぞれ R¹⁰ および R¹⁰ * およびこれらを結合している原子と一緒に3 ~ 12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または、それぞれ R¹¹ および R¹¹ * およびこれらを結合している原子と一緒に5 ~ 12個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子（これは場合によってはスルホキンドまたはスルホンに酸化されていてもよい）を含有していてもよいまたは1個の窒素原子を含有していてもよい一または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系（環系は場合によってはアミノにより置換されていてもよい）を形成し、
 R¹⁰ および R¹⁰ * は、それぞれ相互に独立して、水素または (C₁ ~ C₈) - アルキルであり、
 R¹¹ および R¹¹ * は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₄) - アルカノイルオキシまたは (C₁ ~ C₈) - アルキルであり、
 R¹²、R¹² *、R¹³ および R¹³ * は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁ ~ C₈) - アルキル〔該

アルキル基は、アミノ、(C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジ- (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシルまたは (C₁ ~ C₄) - アルコキシにより置換されていてもよい〕、(C₉ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニル、(C₈ ~ C₁₄) - アリール、(C₈ ~ C₁₄) - アリール- (C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニル〔これらの基のそれぞれは、R¹ および R¹ * に対して記載したようにアリール部分において置換されていてもよい〕、Het または Het- (C₁ ~ C₄) - アルキル〔Het は R¹ および R¹ * に対して記載したように定義される〕であるか、または、
 R¹² および R¹³ または R¹² * および R¹³ * は、これらを結合している窒素原子と一緒に、炭素以外の他の環員として、また、1または2個の窒素原子、1個の硫黄原子または1個の酸素原子を含有していてもよいそして (C₁ ~ C₄) - アルキルにより置換されていてもよい一環式または二環式の飽和または部分的に不飽和または芳香族性の環系を形成し、
 式 I の上記化合物の主鎖中の1個または2個以上のアミド基 (-CONH-) は、-CH₂NR¹⁴ -, -CH₂SR -, -CH₂OR -, -OCH₂ -, -CH₂CH₂ -, -CH=CH- (シスおよびトランス)、-COCCH₂ -, -CH(OH)CH₂ -, -CH₂SO -, -CH₂SO₂ -, -COO -, -P(O)(OR¹⁵)CH₂ - および -P(O)(OR¹⁵)NH- によってまたはさもなくば逆極性のアミド基 (-NHCO-) によって置換されていてもよく、
 R¹⁴ および R¹⁵ は、それぞれ相互に独立して、水素または (C₁ ~ C₄) - アルキルである。
 【請求項2】 * を有しているおよび有していない基および記号が、それぞれの場合において同一である請求項1記載の式Iの化合物。
 【請求項3】 Q が式 I I a または I I b の基であり、Y が酸素または硫黄であり、
 A、A*、D、D*、n、n*、o、o*、p および p* が前述した通りであり、
 E、E*、F、F*、G および G* が、それぞれ独立して、天然または非天然のα-アミノ酸またはα-イミノ酸であり、
 R¹ および R¹ * が、それぞれ相互に独立して、
 (a₁) 水素、カルボキシル、(C₁ ~ C₁₂) - アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的に不飽和であってもよくそして場合によっては、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシ、カルバモイル、(C₁ ~ C₈) - アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニル、F、アミノ、(C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ、ジ- (C₁ ~ C₇) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボ

ニルアミノ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルスルホニル、基 $CONR^{12}R^{13}$ または $CONR^{12} * R^{13} *$ からなる系からの2個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは4個までの $(C_1 \sim C_8)$ -アルカノイルオキシにより置換されていてもよい)、一または二環式 $(C_9 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_9 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル〔シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、カルボキシル、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノおよびジ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、 $(C_9 \sim C_{10})$ -アリール、 $(C_9 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、カルボキサミド、モノ-またはジ- $(C_1 \sim C_8)$ 式VIIまたはVIII*

$R^{14} - W$ (VIII)

〔式中、 R^{14} および $R^{14} *$ はそれぞれ (a_1) において R^1 および $R^1 *$ として定義した通りでありそしてWおよびW*はそして-CO-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NHCO-または-CH(OH)-である〕の基であるか、または R^1 および $R^1 *$ が、相互に独立して、それぞれ R^{11} および $R^{11} *$ およびこれらを結合している原子と一緒にあって、5〜8個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子(これは場合によってはスルホキシルまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい一環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または (a_3) 請求項1に定義したようなグリコシル基であり、

R^2 および $R^2 *$ が、それぞれ相互に独立して、

(b_1) 水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_{10})$ -アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によってはヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルカノイルオキシ、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニル、Cl、Br、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N、N'-ジ- (ベンジルオキシカルボニル)-グアニジノ、カルバモイル、 $(C_7 \sim C_{10})$ -アルアルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_7 \sim C_{10})$

* $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノ、カルボキシル、カルバモイル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、Het、Het- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、Het- $(C_5 \sim C_8)$ -シクロアルキル、Het-チオ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、Het-チオ- $(C_5 \sim C_8)$ -シクロアルキル〔Hetはそれぞれの場合において5〜6員の一環式または8〜10員の二環式環系(これは芳香族のものであって部分的に水素添加または完全に水素添加されていてもよく、異種元素としてN、O、S、NO、SO、SO₂ からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1〜4個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては (a_1) において $(C_9 \sim C_{10})$ -アリールに対して定義したようにモノ-またはジ-置換されていてもよい)の基である〕または基 $NR^{12}R^{13}$ または $NR^{12} * R^{13} *$ であるか、または

$R^{14} * - W *$ (VIII*)

-アルアルコキシカルボニルアミノまたは9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノからなる系からの3個までの同一または異なる基により置換されていてもよい〕、 $(C_9 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_9 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_9 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_9 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によっては、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニル、アミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、Het- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル〔Hetは、環員として少なくとも1個の炭素原子、1〜4個の窒素原子および(または)1〜2個の硫黄原子および(または)1〜2個の酸素原子を有しそして場合によってはアリール部分に対して請求項1に記載したようにモノ-またはジ置換されていてもよい5-または6-員の一環式または9〜10-員の二環式の場合によっては部分的にまたは完全に水素添加されていてもよいヘテロ芳香族化合物の基である〕であるか、または (b_2) それぞれ R^4 および $R^4 *$ およびこれらを結合している原子と一緒にあって、ピロリジンまたはピベリジン(これらのそれぞれは、また、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合していてもよい)を形成するか、またはそれぞれ R^5 および $R^5 *$ および

これらを結合している原子と一緒に、3～8個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

R^3 および R^3 * が、それぞれ相互に独立して、水素、メチルまたはエチルであり、

R^4 および R^4 * が、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルであり、

R^5 が水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ - アルケニルまたはアルキニル、 $(C_7 \sim C_{20})$ - アリールアルキル、 $(C_8 \sim C_{10})$ - アリール、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量、グリセリルエステル、1, 2 - ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O - アシルオキシアルキルエステルまたは1 - メチル - 2 - ニトロエチルエステルであり、 R^6 が酸素または硫黄であり、 R^7 が請求項1に記載した通りであり、

R^8 および R^8 * が、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルであるか、またはそれぞれ R^9 および R^9 * およびこれらを結合している原子と一緒に、ピロリジンまたはピペリジン（これらのそれぞれは、さらにシクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合することができる）を形成し、 R^9 および R^9 * が、それぞれ相互に独立して、 (b_1) においてそれぞれ R^2 および R^2 * として定義した通りであるかまたは $(C_1 \sim C_6)$ - アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれ R^{10} および R^{10} * およびこれらを結合している原子と一緒に、5～12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれ R^{11} および R^{11} * およびこれらを結合している原子と一緒に、5～12個の環員を有しそして炭素のほか、また、1個の硫黄原子（これは、場合によってはスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよい）を含有していてもよいまたは二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、

R^{10} および R^{10} * が、それぞれ相互に独立して、水素または $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルであり、

R^{11} および R^{11} * が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルカノイルオキシまたは $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルであり、

R^{12} 、 R^{12} *、 R^{13} および R^{13} * が、それぞれ相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル〔これは、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノ、カルボキシル、ヒドロキシルまたは $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシにより置換されていてもよい〕、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール〔これは、 R^1 および R^1 * に対して記載したように置換されていてもよい〕、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル、Het または Het - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル〔Het は、 R^1 および R^1 * に対し

て記載したように定義される〕であり、

式1の上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 $(-CONH-)$ が、 $-CH_2NR^{14}-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-COO-$ からなる基によってまたはさもなければ逆極性のアミド基 $(-NHCO-)$ によって置換されていてもよく、

R^{14} が水素または $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルである請求項1～2の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項4】 Q が、式 I I a または I I b の基であり、

Y、A、A*、D、D*、n、n*、o、o* が請求項1に記載した通りであり、

p および p* が、1であり、

R^1 および R^1 * が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、フェニル - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル〔これは、フェニル部分において請求項3に記載したように置換されていてもよい〕、トリフェニル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、場合によっては保護されたモノーまたはジ - アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、またはアミノ - $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルまたはアミノ - $(C_3 \sim C_{10})$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、モノー、ジ - トリ - テトラ - ペンターまたはヘキサヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルまたは - アルカノイル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルスルフィニル、モノー、ジ - トリヒドロキシ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルスルホニル、モノー、ジ - トリヒドロキシ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルスルフィニル、モノー、ジ - トリまたはテトラ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルカノイルオキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{11})$ - アルカノイル、場合によっては保護されたアミノ - $(C_1 \sim C_{11})$ - アルカノイル、ジ - $(C_1 \sim C_7)$ - アルキルアミノ - $(C_2 \sim C_{11})$ - アルカノイル、 $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキルスルホニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_2 \sim C_{11})$ - アルカノイル、ベンゾイル、ベンゼンスルホニルまたは $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルカルボニル、 - スルホニル〔これらのそれぞれは、場合によってはアミノ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_7)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ - アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ - アルコキシカルボニルに

10

20

30

40

50

より置換されていてもよい]、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニル、置換された $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニル、 $(C_8 \sim C_{14})$ - アリール - $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_8 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、 $(C_8 \sim C_{10})$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、または $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル [これらのそれぞれは、場合によっては保護されたアミノおよびヒドロキシルにより置換されている]、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ケトヘキソシル、ケトペンシル、デオキシヘキソケトシル、デオキシペンチケトシル、アルドヘキソシル、アルドペンシル、デオキシヘキサアルドシル、デオキシペンチアルドシル、2-アミノ-2-デオキシヘキソシル、2-アセトアミド-2-デオキシヘキソシル、ラクトシルまたはマルトシル [結合した糖はピラノースまたはフラノース形態にあることが可能である]、Het - $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、Het - カルボニルまたはスルホニル、Het - $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルカルボニルまたは - スルホニル、Het - メルカプト - $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルカルボニルまたは - スルホニル [Het は、それぞれの場合において、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロリジル、ビペリジル、ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリル、テトラヒドロチエニル、インドリル、キノリルまたはイソキノリル [また、これらは $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジ- $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノおよびオキシドからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい] であり、 R^2 および R^2 * が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル [これは、場合によっては、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルカノイルオキシ、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N, N' - ジー (ベンジロキシカルボニル) - グアニジノ、カルバモイル、 $(C_8 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_8 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシカルボニルアミノからなる系からの2個までの同一または異なる基により置換されていてもよい]、 $(C_8 \sim C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_8 \sim C_{10})$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_8)$ - アルキ

ル、 $(C_8 \sim C_{10})$ - アリール、 $(C_8 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル [アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシカルボニルおよびアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい]、またはHet - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル [Het は、 R^1 および R^1 * に対するように定義されるかまたはフリル、ピラゾリル、ベンゾチエニル、インドリルまたはチエニルである] であり、 R^3 および R^3 * が、それぞれ相互に独立して水素またはメチルであり、 R^4 および R^4 * が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^5 、 R^6 および R^7 が、請求項3に記載した通りであり、 R^8 および R^8 * が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチルまたはn-プロピルであるか、またはそれぞれ R^9 および R^9 * およびこれらを結合している原子と一緒に、1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、 R^9 および R^9 * が、それぞれ相互に独立して、 R^2 および R^2 * に対するように定義されるかまたは $(C_1 \sim C_8)$ - アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれ R^{10} および R^{10} * およびこれらを結合している原子と一緒に、5~7個の環員を有する環状の環系を形成するかまたはそれぞれ R^{11} および R^{11} * と一緒になってチオクロマン系 [硫黄原子は場合によってはスルホンに酸化されていてもよい] を形成し、 R^{10} および R^{10} * が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^{11} および R^{11} * が、請求項3に記載した通りであり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 (-CONH-) が、請求項3に定義したように置換されていてもよく、 R^{14} が、水素またはメチルである請求項1~3の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。
【請求項5】 Qが、式I Iaの基であり、 R^1 および R^1 * が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_8)$ - モノ-、ジ-またはトリヒドロキシルアルキルスルホニル、ヒドロキシー $(C_1 \sim C_{10})$ - アルカノイル、モノ-、ジ-、トリ-またはテトラ-ヒドロキシー $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルカノイルオキシ $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、1、2-ジ

アセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、 $(C_1 \sim C_{11})$ -アルカノイル、アミノ- $(C_1 \sim C_{11})$ -アルカノイル、 $N-(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、ジ- $(C_1 \sim C_7)$ -アルキルアミノ- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、 $(C_9 \sim C_8)$ -シクロアルキルカルボニル、アミノ- $(C_9 \sim C_8)$ -シクロアルキルカルボニル、アミノ- $(C_9 \sim C_8)$ -シクロアルキルスルホニル、フェニル、トリフェニル- $(C_1 \sim C_2)$ -アルキル、 $(C_9 \sim C_{10})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_9 \sim C_{10})$ -アリーール- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、ベンゾイルまたはベンゼンスルホニル〔これらのそれぞれは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕、ベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたはベンジルチオ〔これらのそれぞれは、場合によってはハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_{12})$ -アルカノイル〔これは、ヒドロキシル、アミノによって置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕、場合によっては保護されていてもよいアミノ-置換 $(C_9 \sim C_{10})$ -アリーールまたは $(C_9 \sim C_{10})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシカルボニル、置換された $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシカルボニル、 $(C_9 \sim C_{14})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、1-デオキシヘキソケチルまたは1-デオキシペンントケチル、ヘキソシルまたはペンントシル、6-デオキシヘキソシル、アミノ糖残基、ラクツシル、マルトシル〔結合して糖はピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕、He t-カルボニルまたはHe t-スルホニル、He t- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、He t- $(C_1 \sim C_8)$ -アルカノイル、He t-メルカプト- $(C_1 \sim C_9)$ -アルキルカルボニル、〔He tは、それぞれの場合において、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、ビペリジルまたはモルホリノであり、そしてこれらは $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕であり、 R^2 および R^2 *が、それぞれ独立して、水素、カルボキシル、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピ

ル、 n -ブチル、イソブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、1-デカヒドロナフチルメチル、2-デカヒドロナフチルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-第3ブトキシベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、(ベンゾジオキサラン-4-イル)メチル、4-クロロベンジル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(4-ピリジル)エチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、インドール-2-イルメチル、インドール-3-イルメチル、(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル、イミダゾール-4-イルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-チアゾリルメチル、3-ピラゾリルメチル、4-ピリミジルメチル、2-ベンゾ〔b〕チエニルメチル、3-ベンゾ〔b〕チエニルメチル、2-フリルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチルであり、 R^3 、 R^3 *、 R^4 、 R^4 *、および R^{10} および R^{10} *が、それぞれ水素であり、 R^5 が、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは薬学的に許容し得る陽イオンの1当量であり R^6 が、酸素であり、 R^6 および R^6 *が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれ R^6 および R^6 *およびこれらを結合している原子と一緒にあって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、 R^6 および R^6 *が、それぞれ相互に独立して、それぞれ R^2 および R^2 *として定義されるかまたはヒドロキシル、アセトキシ、第3ブトキシメチル、3-グアニジノプロピル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メルカプトメチル、(1-メルカプト-1-メチル)エチル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、 N 、 N -ジメチルアミノ、 N 、 N^1 -ジベンジルオキシカルボニル)グアニジノプロピル、2-ベンジルオキシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチルまたは4-ベンジルカルボニルアミノブチルであり、 R^{11} および R^{11} *は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり、

本発明の上述した化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)は-CH₂NR^{1 4}-または-CH(OH)CH₂-より置換されていてもよく、R^{1 4}が水素またはメチルである請求項1~4の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項6】 Qが、式I Iaの基であり、

R¹ およびR^{1 *}が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C₁~C₈)-アルキルスルホニル、(C₁~C₈)-モノ-またはジヒドロキシアルキルスルホニル、モノ-、ジ-またはトリヒドロキシ- (C₁~C₈)-アルキル、(C₁~C₈)-アルコキシカルボニル、(C₈~C₁₀)-アリール- (C₁~C₄)-アルコキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、(C₁~C₄)-アルカノイルオキシ- (C₁~C₈)-アルキル、1, 2-ジアセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、フェニル、トリフェニルメチル、(C₈~C₁₀)-アリール- (C₁~C₄)-アルキル、ベンゼンスルホニル〔これは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、(C₁~C₄)-アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、ベンジルスルホニル、-スルフィニルまたは-チオ〔これらは、場合によってはハロゲン、アミノ、(C₁~C₄)-アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、Het-カルボニルまたはHet-スルホニル、Het-(C₁~C₄)-アルカノイル、Het-メルカプト- (C₁~C₈)-アルキルカルボニル〔Hetは、それぞれの場合においてピロリル、イミダゾリル、ビリジル、ピリミジル、ピロリジル、ビペリジルまたはモルホリノでありそしてこれらの基はメチル、アミノおよび(C₁~C₄)-アルコキシカルボニルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、アミノ- (C₈~C₁₀)-シクロアルキルカルボニル、(C₁~C₈)-アルカノイル〔これは、ヒドロキシルおよびアミノにより置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕、場合によっては保護されていてもよいアミノ-置換フェニル-またはシクロヘキシル- (C₁~C₈)-アルキル、アミノ、(C₁~C₄)-アルコキシカルボニルアミノ、ベンジロキシカルボニルアミノ、1-デオキシヘキソクトシルまたは1-デオキシペンントクトシル、ヘキソシルまたはペンントシル〔結合した糖は、ピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕であり、

R² およびR^{2 *}が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-

メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチルまたは2-(4-ビリジル)エチルであり、

R³、R^{3 *}、R⁴、R^{4 *}、R^{1 0} およびR^{1 0 *}が、それぞれ水素であり、

R⁵ およびR⁶が、請求項5に定義したように定義されるものであり、

R⁸ およびR^{8 *}が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれR⁹ およびR^{9 *}およびこれらを結合している原子と一緒に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、

R⁹ およびR^{9 *}が、それぞれ相互に独立して、請求項5においてそれぞれR⁹ およびR^{9 *}として定義した通りであり、

R^{1 1} およびR^{1 1 *}が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり本発明の上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、-CH₂NH-または-CH(OH)CH₂-により置換されていてもよい請求項1~5の何れかの項記載の化合物およびその薬学的に許容し得る塩。

【請求項7】 *を有しているおよび*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、Qが、式I Iaの基であり、

Yが、酸素であり、

Aが、式I V〔式中、E、FまたはGは、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Nva、Nle、Phe、Tyr、AspまたはGluでありそしてn+o+pが、0または1である〕の基であり、

Dが、R¹ または式VまたはV Iの基であり、

R¹ が、水素、(C₁~C₈)-アルキルスルホニル、(C₈~C₁₀)-アリール- (C₁~C₂)-アルキル、トリフェニルメチル、(C₁~C₈)-アルコキシカルボニル、または(C₈~C₁₀)-アリール- (C₁~C₂)-アルコキシカルボニルであり、

R² が、水素、フェニルまたはベンジルであり、

R³、R⁴、R⁸、R^{1 0} およびR^{1 1} が水素であり、

R⁶ が、酸素であり、そしてR⁹ が、水素、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、第2ブチル、イソブチル、ベンジル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、インドール-2-イル-メチルまたはインドール-3-イル-メチルである請求項1~6の何れかの項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項8】 *を有しているおよび*を有していない

基および記号が、それぞれの場合において同一であり、
Qが、式I Iaの基であり、
Yが、酸素であり、

Aが式IV〔式中、E、FまたはGは、Val、Phe、IleまたはAspであり、そして $n + o + p$ は、0または1である〕の基であり、

DがR¹ または式VまたはVIの基であり、

R¹ が、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキルスルホニル、
フェニル - (C₁ ~ C₂) - アルキル、トリフェニルメ
チル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルまたはフェ
ニル - (C₁ ~ C₂) - アルコキシカルボニルであ
り、

R² が、水素、フェニルまたはベンジルであり、

R³、R⁴、R⁵、R¹⁰ およびR¹¹ が、水素であ
り、

R⁶ が、水素または(C₁ ~ C₄) - アルキルであり、

R⁸ が酸素であり、そしてR⁹ が、水素、イソプロピ
ル、第2ブチル、ベンジル、カルボキシメチル、1-ナ
フチルメチル、2-(メチルチオ)エチルまたはインド
ール-2-イル-メチルである請求項1~7の何れかの
項記載の化合物およびその生理学的に許容し得る塩。

【請求項9】 末端カルボキシル基を有するフラグメン
トまたはその反応性誘導体を遊離アミノ基を有する相当
するフラグメントにカップリングさせ、必要に応じて他
の官能性基を保護するために一時的に導入した保護基を
除去しそして必要に応じてこの方法で得られた化合物を
その生理学的に許容し得る塩に変換することからなる請
求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の製
法。

【請求項10】 医薬としての請求項1~8の何れかの
項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項11】 レトロウイルスプロテアーゼの阻害剤
としての請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化
合物の使用。

【請求項12】 後天性免疫不全症候群の治療のための
請求項1~8の何れかの項記載の式(I)の化合物の使
用。

【請求項13】 請求項1~8の何れかの項記載の化合
物を含有する薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、レトロウイルスプロテアーゼの
作用を阻害する物質、該物質の製法、該物質の使用およ
び該物質を含有する医薬に関するものである。“後天性
免疫不全症候群”(AIDS)の病因学的原因は、いわ
ゆるヒト免疫不全ウイルス(HIV)である(F. Ba
rre-Sinoussi等、Science 220、
(1983)、868~870; R. C. Gallo
等、Science 224、(1984)、500~5
02; R. C. GalloおよびL. Montagni
er、Scient. Am. 259(4)、(198

8)、40~48〕。HIVは、レトロウイルスであり
そしてレンチウイルスの群の1種である(M. A. Go
nda、F. Wong-StaalおよびR. C. Ga
llo、Science、227、(1985)、17
3; Sonigo等、Cell、42、(1985)、
369)。

【0002】AIDS流行は、実際に、大なり小なりす
べての国に広がっている。現在、約160、000の症
例が、149ヶ国から世界保健機構(WHO)に報告さ
れている。WHOは、約500、000の症例数および
500~1000万の感染人数を算定している〔198
9年6月4~9日のモントリオールにおけるAIDSの
国際会議におけるJ. M. Mannの報告; 例えば、C
&EN、June 26(1989)7~16を参照され
たい〕。これまでにAIDSの治療に使用されること
が、証明された唯一の物質であるジドブジン(AZT)
は、多くの場合において、患者の寿命を延長すること
ができるけれども、重大な毒性副作用を有しておりそ
してそのために多くの場合において治療の中断が強いら
れる。さらに、AZTに対して顕著に減少された感受性を
示しそしてその結果抵抗性の危険を示す最初のHIV菌
株が、すでに発見されている(上記C&ENを参照され
たい)。その結果、HIV治療に対する他の手段が緊急
に要求されている。

【0003】HIV蛋白質は、他のレトロウイルスの蛋
白質と同様に、初期に長いブレカサー-gag、pol
およびenvポリ蛋白質として翻訳され〔C. Dick
son等、RNA Tumor Viruses (ed
itors: R. Weiss、N. Teich、H. V
armusおよびJ. Coffin)、2nd e
d., revised、513~648頁、Cold
Spring Harbor Laboratory、
Cold Spring Harbor、NY〕そして
次に蛋白質分解により処理されて構造蛋白質〔p17
(MA)、p24(CA)、p7(NC)およびp
6〕、酵素〔プロテアーゼ(PR)、逆転写酵素(RT
およびインテグラーゼ(IN))および外殻蛋白質(g
p120(SU)およびgp41(TM))〕が与えられ
る〔命名法: J. Leis等、J. Virol、62、
(1988)、(1808~1809)〕。gagおよ
びpolポリ蛋白質の開裂は、ウイルス的にコードされ
たプロテアーゼにより行われると推測される。プロテ
アーゼをコードする範囲の突然変異は、非感染ウイルス粒
子に導かれる〔N. E. Kohl等、Proc. Nat
l. Acad. Sci. USA 85、(1988)、4
686~4690〕。

【0004】HIVプロテアーゼは、99個のアミノ酸
からなりそして明らかに、68~69および167~1
68の位置における2個のPhe-Pro結合の加水分
解によってpolポリ蛋白質から自己脱離される〔M.

C. Graves, J. J. Lim, E. P. Heim
erおよびR. A. Kramer, Proc. Nat *

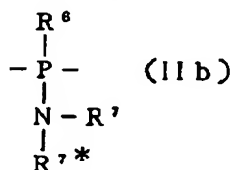
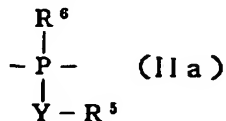
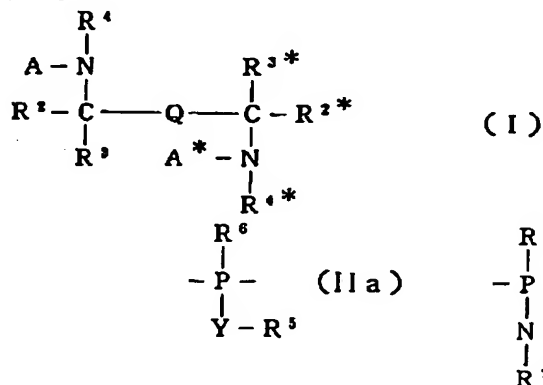
J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. SukrowおよびK. Mölling, EMBO J. 7
(1988), 1785~1791; E. P. Lil
ehoj等, J. Virology 62 (1988)
3053~3053; J. Schneiderおよび
S. B. H. Kent, Cell 54 (1988) 3
63~368】。

【0005】現在まで、僅かな数のHIVプロテアーゼ
の阻害剤が、文献に開示されているにすぎない。最初の
代表的なものは、約0.5ミリモルのIC₅₀を有する
ペプスタチンA [I. Katoh, T. Yasunaga, Y. IkawaおよびY. Yosinaka, Na
ture, 329 (1987), 654~656] であ※

び逆転写酵素の活性度の減少を起すことができる(K.v.d. Helm, L. Gürtler,
J. EberleおよびF. Deinhardt, FE
BS Lett., 247, (1989), 349~3
52)。酵素試験において非常に有効にHIVプロテア
ーゼを阻害する新規な構造の級の化合物が、見出され
た。

【0007】本発明は、式I

【化5】



の基でありYは、酸素または硫黄でありそしてmは0、

1または2であり、Aは、式IV

D-(E)_n-(F)_o-(G)_p-(I)_v

の基でありそしてA*は式IV*

D*-(E*)_n*(F*)_o*(G*)_p*(I*)_v

の基であり、E、E*、F、F*、GおよびG*は、そ
れぞれ相互に独立して、天然または非天然のアミノ酸、
アザアミノ酸またはイミノ酸であり、n、n*、o、o
*、pおよびp*は、それぞれ相互に独立して0または
1であり、Dは、R¹または式V、VIまたはVII

【化7】

*1. Acad. Sci. USA 85 (1988), 2
449~2453;

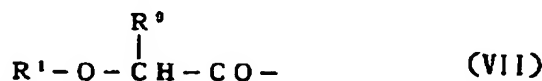
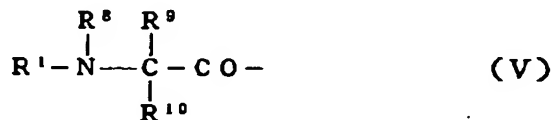
※る。それから、適度~良好な活性度を有する僅かな数の
他の阻害剤が報告されている [S. Billich等,
J. Biol. Chem. 34, (1988), 179
05~17098; M. Moore等, Bioche
m. Biophys. Res. Comm., 159,
(1989), 420~425; A. D. Richar
ds, R. Roberts, B. M. Dunn, M.
C. GravesおよびJ. Kay, FEBS Let
t., 247 (1989), 113~117]。

【0006】ペプスタチンAの高い投与量は、生合成に
おいて、核蛋白質p24の形成およ

★の化合物およびその生理学的に許容し得る塩に関するも
のである。

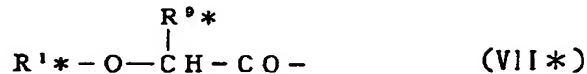
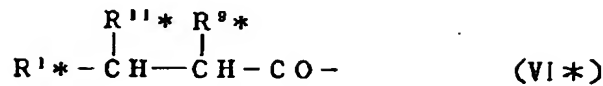
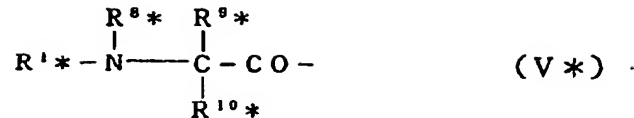
【0008】上記式においてQは、式IIa、IIbま
たはIIc

20 【化6】



の基であり、そしてD*はR¹*または式V*、VI*
またはVII*

【化8】



の基であり、 R^1 および R^1* は、それぞれ相互に独立して (a_1) 水素、カルボキシル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$) - アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によっては、メルカプト、ヒドロキシル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシ、カルバモイル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルカノイルオキシ、カルボキシル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、場合によっては1、2または3個の($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル基により置換されていてもよいアミジノ、場合によっては1または2個のベンジルオキシカルボニル基によりまたは1、2、3または4個の($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル基により置換されていてもよいグアニジノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ、ジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルコキシカルボニルアミノ、($\text{C}_7 \sim \text{C}_{10}$) - アルアルコキシカルボニル、($\text{C}_7 \sim \text{C}_{10}$) - アルアルコキシカルボニルアミノ、フェニル- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルコキシ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキルスルホニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキルスルフィニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキルチオ、ヒドロクスアミノ、ヒドロクスイミノ、スルファモイル、スルホ、カルボキサミド、ホルミル、ヒドラゾノ、イミノ、基 CONR^1 2 R^1 3 または CONR^1 2 R^1 3 * の基からなる3個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは5個までの($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルカノイルオキシにより置換されていてもよい〕、一、二または三環式 ($\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$) - シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$) - シクロアルキル- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル〔式中、シクロアルキル部分

は、それぞれの場合において、場合によっては、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、モノ-、ジ-またはトリヒドロキシー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、カルボキサミド、モノ-またはジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキルアミノカルボニル、ニトロ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシカルボニル、アミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ、ジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) アルキルアミノ、カルボキシル、カルボキシメトキシ、アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、ジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキルアミノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイル、スルファモイル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_7$) - アルコキシスルホニル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキルスルホニル、スルホ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル、グアニジノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキルおよび ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、Het、Het- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル、Het- ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキル、Het- ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルキル- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル、Het- ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルコキシ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル、Het-チオ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル、Het-チオ- ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルキル、Het-チオ- ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) - シクロアルキル- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル〔Hetは、それぞれの場合において、5~7員の一環式環系または8~10員の二環式環系の基であり、該基はベンゾ-縮合していてもよく、芳香族性であってもよく、部分的にまたは完全に水素添加されたものであってもよく、異種元

素としてN、O、S、NO、SO、SO₂ からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~6個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては、(a₁)において(C₆~*

(a₂) 式V I I IまたはV I I I *

R¹ * -W (V I I I)

〔式中、R¹ * およびR¹ * *は、それぞれ(a₁)においてR¹ およびR¹ *として定義した通りでありそしてWまたはW*は、CO、-CS-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NH-SO₂-、-NHCO-、-CH(OH)-、-N(OH)-または-CO-V- (式中、Vは1~10個のアミノ酸を有するペプチドである)である〕の基であるか、またはR¹ およびR¹ *が、相互に独立して、それぞれR¹ ' およびR¹ ' *およびそれらを結合している原子と一緒にあって、5~12個の環員を有しそして炭素は別として1個の硫黄原子(この原子は場合によってはスルホキンドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい—または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a₂)天然に存在するアルドテトロース、アルドペントース、アルドヘキソース、ケトペントース、ケトヘキソース、デオキシアルドース、アミノアルドースおよびオリゴサッカライドおよびこれらの立体異性体から誘導されたグリコシル基、好ましくはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル基であり、R² およびR² *は、相互に独立して、(a₁)または(a₂)においてそれぞれR¹ およびR¹ *として定義した通りであるかまたはそれぞれR⁴ およびR⁴ *およびそれらを結合している原子と一緒にあって、5~12個の環員を有する—または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれR³ およびR³ *およびそれらを結合している原子と一緒にあって、3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R³ およびR³ *は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₉)—アルキルであり、R⁴ およびR⁴ *は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₉)—アルキルであり、R⁵ は、水素、(C₁~C₂₀)—アルキル、(C₂~C₂₀)—アルケニルまたはアルキニル、(C₇~C₂₀)—アリールアルキル、(C₈~C₂₀)—アリール、(C₉~C₂₀)—シクロアルキル〔該基は場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量またはホスフェートブロドラッグであり、R⁶ は、酸素または硫黄であり、R⁷ およびR⁷ *は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₇~C₁₂)—アルキル、(C₂~C₂₀)—アルケニルまたはアルキニル、(C₈~C₂₀)—アリ-

*C₁₄)—アリールに対して定義したようにおよび(または)オキソによりモノ-、ジ-またはトリ置換されていてもよい〕または基NR^{1 2} R^{1 3} またはNR^{1 2} * R^{1 3} *であるか、または

R¹ * * -W* (V I I I *)

ル、(C₇~C₂₀)—アリールアルキル〔これらの基のそれぞれは場合によっては、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノからなる系からの種々な基により置換されていてもよい〕であるかまたは一緒にあって2~6個の炭素原子を有する環を形成し、R⁶ およびR⁶ *は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₉)—アルキルであるか、または、それぞれR⁹ およびR⁹ *およびそれらを結合している原子と一緒にあって5~12個の環員を有する—または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、R⁹ およびR⁹ *は、それぞれ相互に独立して、それぞれ(a₁)においてR¹ およびR¹ *として定義した通りであるか、それぞれヒドロキシルまたは(C₁~C₄)—アルカノイルオキシであるか、または、それぞれR^{1 0} およびR^{1 0} *およびそれらを結合している原子と一緒にあって3~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または、それぞれR^{1 1} およびR^{1 1} *およびそれらを結合している原子と一緒にあって、5~12個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子(これは場合によってはスルホキンドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい—または1個の窒素原子を含有していてもよい—または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系(環系は場合によってはアミノにより置換されていてもよい)を形成し、R^{1 0} およびR^{1 0} *は、それぞれ相互に独立して、水素または(C₁~C₉)—アルキルであり、R^{1 1} およびR^{1 1} *は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、(C₁~C₄)—アルカノイルオキシまたは(C₁~C₉)—アルキルであり、R^{1 2}、R^{1 2} *、R^{1 3} およびR^{1 3} *は、それぞれ相互に独立して、水素、(C₁~C₉)—アルキル〔該アルキル基は、アミノ、(C₁~C₄)—アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₄)—アルキルアミノ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシルまたは(C₁~C₄)—アルコキシにより置換されていてもよい〕、(C₉~C₇)—シクロアルキル、(C₁~C₄)—アルコキシカルボニル、(C₈~C₁₄)—アリール、(C₈~C₁₄)—アリール—(C₁~C₄)—アルコキシカルボニル〔これらの基のそれぞれは、R¹ およびR¹ *に対して記載したようにアリール部分において置換されていてもよい〕、HetまたはHet—(C₁~C₄)—アルキル〔HetはR¹ およびR¹ *に対して記載したように定

義される〕であるか、または、 $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ または $R^{1,2}$ * および $R^{1,3}$ * は、これらを結合している窒素原子と一緒にあって、炭素以外の他の環員として、また、1または2個の窒素原子、1個の硫黄原子または1個の酸素原子を含有していてもよいそして ($C_1 \sim C_4$) -アルキルにより置換されていてもよい一環式または二環式の飽和または部分的に不飽和または芳香族性の環系を形成し、式Iの上記化合物の主鎖中の1個または2個以上のアミド基 ($-\text{CONH}-$) は、 $-\text{CH}_2\text{N}$ $R^{1,4}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (シスおよびトランス)、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{1,5})\text{CH}_2-$ および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{1,5})\text{NH}-$ によってまたはさなければ逆極性のアミド基 ($-\text{NHCO}-$) によって置換されていてもよく、 $R^{1,4}$ および $R^{1,5}$ は、それぞれ相互に独立して、水素または ($C_1 \sim C_4$) -アルキルである。

【0009】明細書の説明において使用される命名法は、アミノ酸に対する一般的な実施化に従う、換言すれば、アミノ基はそれぞれのアミノ酸の左にありそしてカルボキシル基はそれぞれのアミノ酸の右にある。相当する説明は、アザアミノ酸およびイミノ酸にも適用される。

【0010】カイラル性である天然または非天然のアミノ酸は、DまたはL形態で存在する。D-アミノ酸が好ましい。以下の例をあげることができる。Aad、Abu、 γ Abu、ABz、2ABz、 ϵ Aca、Ach、Acp、Adpd、Ahb、Aib、 β Aib、Ala、 β Ala、 Δ Ala、Alg、All、Ama、Amt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、Cys、 $(\text{Cys})_2$ 、Cyta、Daad、Dab、Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、hGlu、His、hIle、hLeu、hLys、hMet、hPhe、hPro、hSer、hThr、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lys、 β Lys、 Δ Lys、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、Orm、Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、Pic、Pro、 Δ Pro、Pse、Pya、Pyr、Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Sem、Ser、Thi、 β Thi、Thr、Thy、Thx、Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、Val、Nal、Tbg、Npg、Chg、Thia (例えば、Houben-Weyl, Methode n der organischen Chemie

(Methods of Organic Chemistry), Volume XV/1および2, Stuttgart, 1974を参照されたい)。

【0011】アザアミノ酸は、中心の $-\text{CHR}-$ または $-\text{CH}_2-$ 単位が $-\text{NR}-$ または $-\text{NH}-$ より置換された天然または非天然アミノ酸である。イミノ酸は、一般に、アミノ基がモノ置換された天然または非天然アミノ酸を意味する。この点に関して、特に、場合によっては前述したように置換されていてもよい ($C_1 \sim C_4$) -アルキルにより置換された化合物をあげることができる。また、次の群からの複素環式化合物が適している。

ピロリジン-2-カルボン酸；

ピペリジン-2-カルボン酸；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；

デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；

オクタヒドロインドール-2-カルボン酸；

デカヒドロキノリン-2-カルボン酸；

オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸；

2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボン酸；

2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボン酸；

2-アザスピロ [4. 4] ノナン-3-カルボン酸；

2-アザスピロ [4. 5] デカン-3-カルボン酸；

スピロ [(ビシクロ [2. 2. 1] -ヘプタン) -2, 3-ピロリジン-5-カルボン酸]；

スピロ [(ビシクロ [2. 2. 2] オクタン) -2, 3-ピロリジン-5-カルボン酸]；

2-アザトリシクロ [4. 3. 0. 1⁰ · 0] デカン-3-カルボン酸；

デカヒドロシクロヘプタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

デカヒドロシクロオクタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボン酸；

オクタヒドロイソインドール-1-カルボン酸；

2, 3, 3a, 4, 6a-ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボン酸；

2, 3, 3a, 4, 5, 7a-ヘキサヒドロインドール-2-カルボン酸；

テトラヒドロチアゾール-4-カルボン酸；

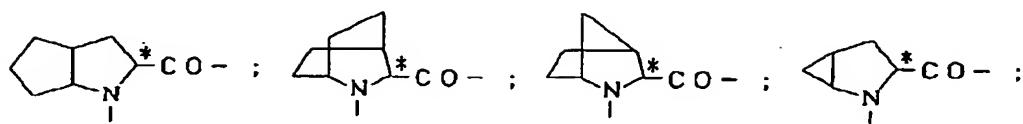
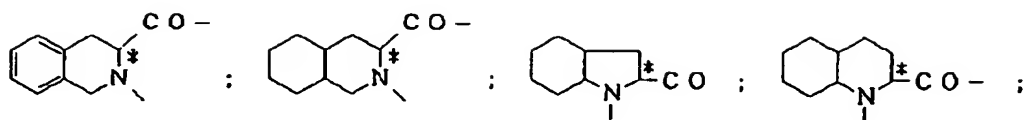
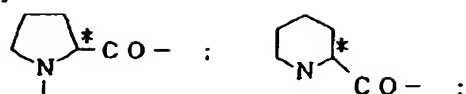
イソキサゾリジン-3-カルボン酸；

ピラゾリジン-3-カルボン酸；

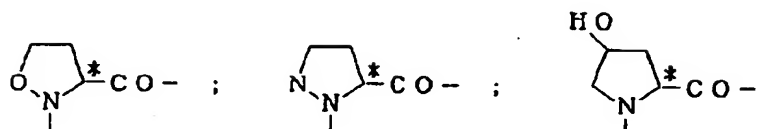
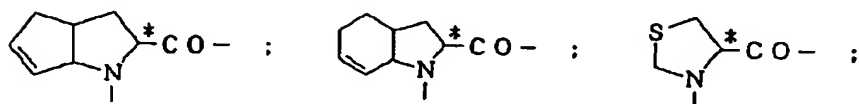
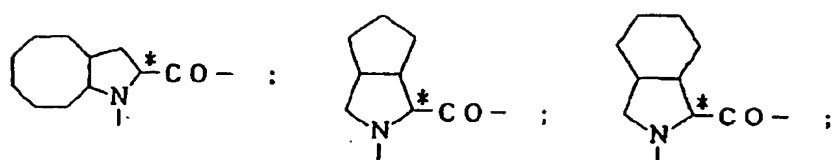
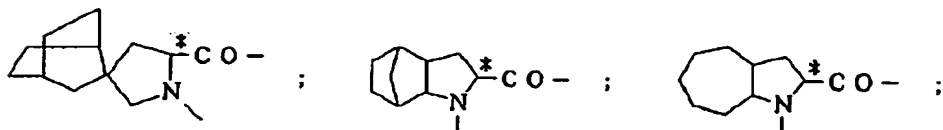
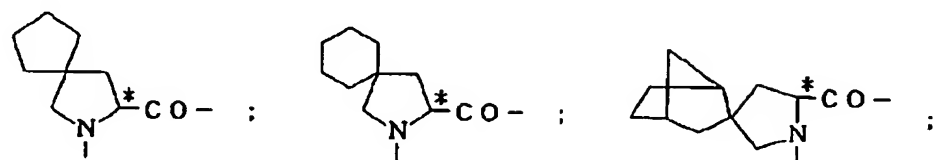
ヒドロキシピロリン-2-カルボン酸；(これらはすべて場合によっては置換されていてもよい)

【0012】

* * 【化9】



【化10】



【0013】上述したグリコシルは、特に、微生物、植物、動物またはヒト中に存在する天然のD-またはL-モノサッカライド、例えばリボース (Rib)、アラビノース (Ara)、キシロース (Xyl)、リキソース (Lyx)、アロース (All)、アルトロース (Al

t)、グルコース (Glc)、マンノース (Man)、グロース (Gul)、イドース (Ido)、ガラクトース (Gal)、タロース (Tal)、エリスロース (Ery)、スレオース (Thr)、プシコース (Psi)、フラクトース (Fru)、ソルボース (So

r)、タガトース(Tag)、キシロース(Xy
u)、フコース(Fuc)、ラムノース(Rha)、オ
リボース(oli)、オレオース(olo)、ミカロ
ース(My c)、ロードサミン(RN)、N-アセチルグ
ルコサミン(GlcNAc)、N-アセチルガラクトサ
ミン(GalNAc)、N-アセチルマンノサミン(M
anNAc)またはジサッカライド、例えばマルトース
(Mal)、ラクトース(Lac)、セロビオース(C
el)、ゲンチビオース(Gen)、N-アセチルラク
トサミン(LacNAc)、チトビオース(Chi
t)、β-ガラクトピラノシル-(1-3)-N-アセ
チルガラクトサミンおよびβ-ガラクトピラノシル
(1-3)-または-(1-4)-N-アセチルグルコ
サミンおよびそれらの合成誘導体、例えば2-デオキシ
-、2-アミノ-、2-アセトアミド-または2-ハロ
ゲン-好ましくはブromo-およびヨード-糖から誘導さ
れる。

【0014】式(1)の化合物のカイラルティーの中心
は、RまたはSまたはR、S配置を有す。アルキルは、
直鎖状であってもまたは分枝鎖状であってもよい。相当
する説明は、それから誘導された基、例えばアルコキ
シ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミ
ノ、アルカノイル、およびアルアルキルにも適用され
る。シクロアルキルは、また、例えば4-メチルシクロ
ヘキシルまたは2、3-ジメチルシクロペンチルのような
アルキル-置換された基を意味する。ピシクロアルキ
ルまたはトリシクロアルキルは、場合によっては非対称
的に分布された二重結合を含有していてもよいそして場
合によっては、また、非環式の脂肪族側鎖により置換さ
れていてもよい同素環式の脂肪族の非芳香族性基を意味
する。この型の基が、構成されている2個または3個の
環は、縮合しているかまたはスピロ-結合しておりそし
て環炭素原子または側鎖炭素原子により結合している。
これらの基の例は、ボルニル、ノルボルニル、ビナニ
ル、ノルビナニル、カラニル、ノルカラニル、ツージャ
ニル、アダマンチル、ピシクロ〔3.3.0〕オクチ
ル、ピシクロ〔4.4.0〕デシル、ピシクロ〔1.
1.0〕ブチル、スピロ〔3.3〕ヘプチル置換分であ
る。

【0015】もしも該環状基が1個より多くの置換分を
有する場合は、これらは相互に関してシスおよびラン
スであることができる。(C₁~C₄)-アリー
ルは、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニルまたは
フルオレニルである。フェニルおよびナフチルが好まし
い。相当する説明は、それから誘導された基、例えばア
リーロキシ、アロイル、アルアルキルおよびアルアル
コキシにも適用される。アルアルキルは、限定されるも
のではないが例えばベンジル、1-および2-ナフチル
メチルのような(C₁~C₄)-アルキルに結合した非
置換または置換された(C₁~C₄)-アリー
ル基を

意味する。

【0016】上述した定義の意義内のHet基は、ピロ
リル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、
オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチア
ゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ピラジニル、ビリミ
ジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、
フタラジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニ
ル、キナゾリニル、シンノリニル、β-カルボリニルま
たはこれらの基のベンゾ-縮合したシクロペンター、シ
クロヘキサ-またはシクロヘプター-縮合誘導体である。
これらの複素環式基は、1個の窒素原子上においてオキ
シド、(C₁~C₇)-アルキル、例えばメチルまたは
エチル、フェニル-(C₁~C₄)-アルキル、例えば
ベンジルによりおよび(または)1または2個以上の炭
素原子上において(C₁~C₄)-アルキル、例えばメ
チル、フェニル、フェニル-(C₁~C₄)-アルキ
ル、例えばベンジル、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁
~C₄)-アルコキシ、例えばメトキシ、フェニル-
(C₁~C₄)-アルコキシ、例えばベンジロキシま
たはオキシにより置換されていてもよくそして部分的
または完全に飽和であってもよい。このような基の例は、
2-または3-ピロリル、フェニルピロリル、例えば4
-または5-フェニル-2-ピロリル、2-フリル、2-
チエニル、4-イミダゾリル、メチルイミダゾリル、例
えば1-メチル-2-、4-または5-イミダゾリル、
1、3-チアゾール-2-イル、2-、3-または4-
ビリジル、2-、3-または4-ビリジル1-オキシ
ド、2-ピラジニル、2-、4-または5-ビリミジ
ニル、2-、3-または5-インドリル、置換された2-
インドリル、例えば1-メチル-、5-メチル-、5-
メトキシ-、5-ベンジロキシ-、5-クロロ-また
は4、5-ジメチル-2-インドリル、1-ベンジル-
2-または3-インドリル、4、5、6、7-テトラヒ
ドロ-2-インドリル、シクロヘプタ〔b〕-5-ピロ
リル、2-、3-または4-キノリル、1-、3-また
は4-イソキノリル、1-オキソ-1、2-ジヒドロ-
3-イソキノリル、2-キノキサリニル、2-ベンゾフ
ラニル、2-ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベン
ゾ〔e〕-インドール-2-イルまたはβ-カルボリン
-3-イルである。

【0017】部分的に水素添加されたまたは完全に水素
添加された複素環式環の例は、ジヒドロビリジニル、ピ
ロリジニル、例えば2-、3-または4-N-メチルピ
ロリジニル、ピヘラジニル、モルホリノ、チオモルホリ
ノ、テトラヒドロチエニル、ベンゾジオキサニルであ
る。

【0018】ハロゲンは、弗素、塩素、臭素または沃
素、特に弗素または塩素である。式(1)の化合物の塩
は、特に、薬学的に使用することのできるまたは非毒性
の塩である。この型の塩は、例えば、アルカリ金属また

はアルカリ土類金属、例えばNa、K、MgおよびCaまたは生理学的に許容し得る有機アミン、例えばトリエチルアミンおよびトリス(2-ヒドロキシエチル)アミンを使用して、酸基、例えばカルボキシルを含有する式(I)の化合物により形成される。

【0019】塩基性基、例えばアミノ基またはグアニジノ基を含有する式(I)の化合物は、例えば塩酸、硫酸または燐酸のような無機酸および例えば酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸およびp-トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸またはスルホン酸と塩を形成する。

【0020】ホスフェートプロドラッグは、例えばH. Bundgaard "Design of Prodrugs" Elsevier Amsterdam 1985, 70頁以下に記載されている。このようなプロドラッグ形態の例は、グリセリルエステル、1, 2-ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O-アシルオキシアルキルエステルおよび1-メチル-2-ニトロエチルエステルである。好ましい薬学的に許容し得る陽イオンは、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アルミニウム、リチウム、アンモニウムおよびトリエチルアンモニウムである。

【0021】式Iの好ましい化合物は、*を有するおよび有していない基および記号がそれぞれの場合において同一である化合物である。さらに、式Iの特に好ましい化合物は、Qが式IIaまたはIIbの基であり、Yが酸素または硫黄であり、A、A*、D、D*、n、n*、o、o*、pおよびp*が前述した通りであり、E、E*、F、F*、GおよびG*が、それぞれ独立して、天然または非天然の α -アミノ酸または α -イミノ酸であり、R¹およびR¹*が、それぞれ相互に独立して、(a₁) 水素、カルボキシル、(C₁~C₁₂) -アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的に不飽和であってもよくそして場合によっては、ヒドロキシル、(C₁~C₄) -アルコキシ、カルバモイル、(C₁~C₈) -アルカノイルオキシ、カルボキシル、(C₁~C₄) -アルコキシカルボニル、F、アミノ、(C₁~C₇) -アルキルアミノ、ジ- (C₁~C₇) -アルキルアミノ、(C₁~C₈) -アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルアミノ、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノ、(C₁~C₄) -アルキルスルホニル、基CO*

(a₂) 式VIIIまたはVIII*

R¹* - W (VIII)

〔式中、R¹* およびR¹* *はそれぞれ(a₁) おいてR¹ およびR¹ *として定義した通りでありそしてW およびW*はそれぞれ-CO-、-O-CO-、-SO₂-、-SO-、-S-、-NHCO-または-CH(OH)-である〕の基であるか、またはR¹ およびR¹ *が、相互に独立して、それぞれR¹ ' およびR¹ ' *

*NR¹ ' 2 R¹ ' 3 またはCONR¹ ' 2 *R¹ ' 3 *からなる系からの2個までの同一または異なる基により、3個までのフェニルにより、6個までのヒドロキシルによりまたは4個までの(C₁~C₈) -アルカノイルオキシにより置換されていてもよい)、一または二環式(C₃~C₁₂) -シクロアルキル、(C₃~C₁₂) -シクロアルキル-(C₁~C₈) -アルキル〔シクロアルキル部分は、それぞれの場合において、場合によっては、F、カルボキシル、ヒドロキシル、(C₁~C₇) -アルコキシ、(C₁~C₄) -アルキル、(C₁~C₄) -アルコキシカルボニル、アミノ、(C₁~C₈) -アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(C₁~C₄) -アルキルアミノおよびジ-(C₁~C₄) -アルキルアミノからなる系からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、(C₈~C₁₀) -アリール、(C₈~C₁₀) -アリール-(C₁~C₈) -アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、ヒドロキシ-(C₁~C₄) -アルキル、カルボキサミド、モノ-またはジ-(C₁~C₄) -アルキルアミノカルボニル、(C₁~C₄) -アルコキシ、(C₁~C₄) -アルキル、(C₁~C₄) -アルコキシカルボニル、アミノ、(C₁~C₄) -アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₄) -アルキルアミノ、カルボキシル、カルバモイル、(C₁~C₄) -アルコキシカルボニルアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、Het、Het-(C₁~C₈) -アルキル、Het-(C₈~C₈) -シクロアルキル、Het-チオ-(C₁~C₄) -アルキル、Het-チオ-(C₈~C₈) -シクロアルキル〔Hetはそれぞれの場合において5~6員の一環式または8~10員の二環式環系(これは芳香族のものであって部分的に水素添加または完全に水素添加されていてもよく、異種元素としてN、O、S、NO、SO、SO₂ からなる群からの1、2、3または4個の異なる基を含有していてもよく、1~4個のヒドロキシルにより置換されていてもよくそして場合によっては(a₁) において(C₈~C₁₀) -アリールに対して定義したようにモノ-またはジ-置換されていてもよい)の基である〕または基NR¹ ' 2 R¹ ' 3 またはNR¹ ' 2 *R¹ ' 3 *であるか、または

R¹* * - W* (VIII*)

*およびこれらを結合している原子と一緒にあって、5~8個の環員を有しそして炭素は別として、また、1個の硫黄原子(これは場合によってはスルホキンドまたはスルホンに酸化されていてもよい)を含有していてもよい一環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するか、または(a₃) 上述したようなグリコシル基であ

り、 R^2 および $R^2 *$ が、それぞれ相互に独立して、
 (b₁) 水素、カルボキシル、($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル〔該アルキルは、場合によっては単一的にまたは二重的に不飽和であってもよくそして場合によってはヒドロキシル、($C_1 \sim C_7$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_7$) - アルキルチオ、($C_1 \sim C_7$) - アルキルスルフィニル、($C_1 \sim C_7$) - アルキルスルホニル、($C_1 \sim C_7$) - アルカノイルオキシ、カルボキシル、($C_1 \sim C_7$) - アルコキシカルボニル、Cl、Br、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N、N' ジー (ベンジルオキシカルボニル) - グアニジノ、カルバモイル、($C_7 \sim C_{10}$) - アルアルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_5$) - アルコキシカルボニルアミノ、($C_7 \sim C_{10}$) - アルアルコキシカルボニルアミノまたは9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノからなる系からの3個までの同一または異なる基により置換されているもよい〕、($C_9 \sim C_{12}$) - シクロアルキル、($C_9 \sim C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_9$) - アルキル、($C_8 \sim C_{14}$) - アリール、($C_8 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_9$) - アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によっては、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、($C_1 \sim C_7$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_7$) - アルキル、($C_1 \sim C_7$) - アルコキシカルボニル、アミノおよびトリフルオロメチルからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されているもよい〕、Het - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル〔Hetは、環員として少なくとも1個の炭素原子、1~4個の窒素原子および(または)1~2個の硫黄原子および(または)1~2個の酸素原子を有し、そして場合によってはアリール部分に対して上述したようにモノ-またはジ置換されているもよい、5-または6-員の一環式または9~10-員の一環式の、場合によっては部分的にまたは完全に水素添加されているもよいヘテロ芳香族化合物の基である〕であるか、または(b₂) それぞれ R^4 および $R^4 *$ およびこれらを結合している原子と一緒に、ピロリジンまたはピペリジン(これらのそれぞれは、また、シクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合しているもよい)を形成するか、またはそれぞれ R^3 および $R^3 *$ およびこれらを結合している原子と一緒に、3~8個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、 R^3 および $R^3 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、メチルまたはエチルであり、 R^4 および $R^4 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、($C_1 \sim C_4$) - アルキルであり、 R^5 が水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_2 \sim C_6$) - アルケニルまたはアルキニル、($C_7 \sim C_{20}$) - アリールアルキル、($C_8 \sim C_{10}$) - アリール、薬学的に許容し得る陽イオンの1当量、グリセリルエステル、1、2-ジ脂肪酸グリセリルトリエステル、O-アシルオキシアルキルエステルま

たは1-メチル-2-ニトロエチルエステルであり、 R^6 が酸素または硫黄であり、 R^7 が上述した通りであり、 R^8 および $R^8 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキルであるか、またはそれぞれ R^9 および $R^9 *$ およびこれらを結合している原子と一緒に、ピロリジンまたはピペリジン(これらのそれぞれは、さらにシクロベンチル、シクロヘキシルまたはフェニルに縮合することができる)を形成し、 R^9 および $R^9 *$ が、それぞれ相互に独立して、(b₁)においてそれぞれ R^2 および $R^2 *$ として定義した通りであるかまたは($C_1 \sim C_6$) - アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれ R^{10} および $R^{10} *$ およびこれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有する環状の飽和または部分的に不飽和の環系を形成するかまたはそれぞれ R^{11} および $R^{11} *$ およびこれらを結合している原子と一緒に、5~12個の環員を有しそして炭素のほか、また、1個の硫黄原子(これは、場合によってはスルホキッドまたはスルホンに酸化されているもよい)を含有しているもよい-または二環式の飽和または部分的に不飽和の環系を形成し、 R^{10} および $R^{10} *$ が、それぞれ相互に独立して、水素または($C_1 \sim C_4$) - アルキルであり、 R^{11} および $R^{11} *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシル、($C_1 \sim C_4$) - アルカノイルオキシまたは($C_1 \sim C_4$) - アルキルであり、 R^{12} 、 $R^{12} *$ 、 R^{13} および $R^{13} *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル〔これは、アミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、カルボキシル、ヒドロキシルまたは($C_1 \sim C_4$) - アルコキシにより置換されているもよい〕、($C_1 \sim C_4$) - アルコキシカルボニル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリール〔これは、 R^1 および $R^1 *$ に対して記載したように置換されているもよい〕、($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルコキシカルボニル、HetまたはHet - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル〔Hetは、 R^1 および $R^1 *$ に対して記載したように定義される〕であり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、-CH₂NR¹⁴ -、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂CH₂-、-COCH₂-、-CH(OH)CH₂-、-COO-からなる基によってまたはさもなくば逆極性のアミド基(-NHCO-)によって置換されているもよく、 R^{14} が水素または($C_1 \sim C_4$) - アルキルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。
 【0022】式Iの特好ましい化合物は、Qが式I IaまたはI Ibの基であり、Y、A、A*、D、D*、n、n*、o、o*が上述した通りであり、pおよびp*が1であり、 R^1 および $R^1 *$ が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル、($C_9 \sim C_{10}$) - シクロアルキル、($C_9 \sim$

C_6)-シクロアルキル- ($C_1 \sim C_{10}$)-アルキル、フェニル- ($C_1 \sim C_6$)-アルキル〔これは、フェニル部分において上述したように置換されていてもよい〕、トリフェニル- ($C_1 \sim C_4$)-アルキル、場合によっては保護されたモノ-またはジ-アミノ- ($C_1 \sim C_{10}$)-アルキル、またはアミノ- ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_1 \sim C_4$)-アルキルまたはアミノ- ($C_6 \sim C_{10}$)-シクロアルキル- ($C_1 \sim C_4$)-アルキル、例えば2-アミノ-3-フェニルプロピル、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-またはヘキサヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$)-アルキルまたはアルカノイル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシ- ($C_1 \sim C_{10}$)-アルキル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシカルボニル- ($C_1 \sim C_{10}$)-アルキル、 ($C_1 \sim C_6$)-アルキルスルホニル、 ($C_1 \sim C_6$)-アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$)-アルキルスルホニル、モノ-、ジ-、トリヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$)-アルキルスルフィニル、モノ-、ジ-、トリ-、またはテトラ- ($C_1 \sim C_6$)-アルカノイルオキシ ($C_1 \sim C_{10}$)-アルキル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルカノイル、場合によっては保護されたアミノ- ($C_1 \sim C_{11}$)-アルカノイル、ジ- ($C_1 \sim C_7$)-アルキルアミノ- ($C_2 \sim C_{11}$)-アルカノイル、 ($C_3 \sim C_6$)-シクロアルキルカルボニル、アミノ置換された ($C_3 \sim C_6$)-シクロアルキルスルホニル、 ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_2 \sim C_{11}$)-アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルスルホニルまたは ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_1 \sim C_4$)-アルキルカルボニル、-スルホニル〔これらのそれぞれは、場合によってはアミノ、ハロゲン、 ($C_1 \sim C_7$)-アルキル、 ($C_1 \sim C_7$)-アルコキシまたは ($C_1 \sim C_7$)-アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい〕、 ($C_1 \sim C_{10}$)-アルコキシカルボニル、置換された ($C_1 \sim C_{10}$)-アルコキシカルボニル、例えば2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルまたは1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、 ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール ($C_1 \sim C_6$)-アルコキシカルボニル、 ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_1 \sim C_6$)-アルキル、 ($C_3 \sim C_{10}$)-シクロアルキル- ($C_1 \sim C_6$)-アルキル、または ($C_1 \sim C_{10}$)-アルキル〔これらのそれぞれは、場合によっては保護されたアミノおよびヒドロキシルにより置換されている〕、例えば2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ケトヘキソシル、ケトペンチシル、デオキシヘキソケトシル、デオキシペンチケトシル、アルドヘキソシル、アルドペンチシル、デオキシヘキソアルドシル、デオキシペンチアルドシル、2-アミノ-2-デオキシヘ

キソシル、2-アセトアミド-2-デオキシヘキソシル、ラクトシルまたはマルトシル〔結合した糖はピラノースまたはフラノース形態にあることが可能である〕、Het- ($C_1 \sim C_6$)-アルキル、Het-カルボニルまたはスルホニル、Het- ($C_1 \sim C_6$)-アルキルカルボニルまたは-スルホニル、Het-メルカプト- ($C_1 \sim C_6$)-アルキルカルボニルまたは-スルホニル〔Hetは、それぞれの場合において、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ピリミジル、ピラジニル、ビリダジニル、トリアジニル、ピロリジル、ビペリジル、ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリル、テトラヒドロチエニル、インドリル、キノリルまたはイソキノリル〔また、これらは ($C_1 \sim C_4$)-アルキル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシ、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシカルボニル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_4$)-アルキルアミノおよびオキシドからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕であり、 R^2 および R^2 *が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 ($C_1 \sim C_6$)-アルキル〔これは、場合によっては、ヒドロキシル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシ、 ($C_1 \sim C_4$)-アルキルチオ、 ($C_1 \sim C_4$)-アルキルスルフィニル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルキルスルホニル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルカノイルオキシ、カルボキシル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシカルボニル、アミノ、アミジノ、グアニジノ、N, N'-ジ- (ベンジルオキシカルボニル)-グアニジノ、カルバモイル、 ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_1 \sim C_6$)-アルコキシカルボニル、 ($C_1 \sim C_6$)-アルコキシカルボニルアミノ、 ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_1 \sim C_6$)-アルコキシカルボニルアミノからなる系からの2個までの同一または異なる基により置換されていてもよい〕、 ($C_6 \sim C_{10}$)-シクロアルキル、 ($C_3 \sim C_{10}$)-シクロアルキル- ($C_1 \sim C_6$)-アルキル、 ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_6 \sim C_{10}$)-アリール- ($C_1 \sim C_6$)-アルキル〔アリール部分は、それぞれの場合において場合によってはF、Cl、Br、ヒドロキシル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシ、 ($C_1 \sim C_4$)-アルキル、 ($C_1 \sim C_4$)-アルコキシカルボニルおよびアミノからなる系からの1、2または3個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、またはHet- ($C_1 \sim C_4$)-アルキル〔Hetは、 R^1 および R^1 *に対するように定義されるかまたはフリル、ピラゾリル、ベンゾチエニル、インドリルまたはチエニルである〕であり、 R^3 および R^3 *が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^4 および R^4 *が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^5 、 R^5 およ

び R^7 が、上述した通りであり、 R^8 および R^9 が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、または n -プロピルであるか、またはそれぞれ R^8 および R^9 がそれぞれこれらを結合している原子と一緒にあって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、 R^8 および R^9 が、それぞれ相互に独立して、 R^2 および R^2 *に対するように定義されるかまたは $(C_1 \sim C_8)$ -アルカノイルオキシであるかまたはそれぞれ R^{10} および R^{10} *が、それぞれこれらを結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7個の環員を有する環状の環系を形成するかまたはそれぞれ R^{11} および R^{11} *と一緒にあってチオクロマン系〔硫黄原子は場合によってはスルホンに酸化されていてよい〕を形成し、 R^{10} および R^{10} *が、それぞれ相互に独立して、水素またはメチルであり、 R^{11} および R^{11} *が、上述した通りであり、式Iの上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基 $(-CONH-)$ が、上述したように置換されていてよく、 R^{14} が、水素またはメチルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

【0023】式Iのさらに特に好ましい化合物は、Qが式IIaの基であり、 R^1 および R^1 *が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニル、第3ブチルスルホニルまたはイソプロピルスルホニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_8)$ -モノ-、ジ-またはトリヒドロキシアルキルスルホニル、例えば2-ヒドロキシエチルスルホニルまたは2-ヒドロキシプロピルスルホニル、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_{10})$ -アルカノイル、例えば2-ヒドロキシプロピオニル、3-ヒドロキシプロピオニル、3-ヒドロキシブチリルまたは2-ヒドロキシ-3-メチルブチル、モノ-、ジ-、トリ-またはテトラ-ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、例えば1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル、1, 2-ジヒドロキシエチルまたはヒドロキシメチル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルカノイルオキシ- $(C_1 \sim C_{10})$ -アルキル、例えばアセトキシメチル、1, 2-ジアセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、 $(C_1 \sim C_{11})$ -アルカノイル、例えば n -デカノイル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ビバロイル、イソバレリルまたはイソブチリル、アミノ- $(C_1 \sim C_{11})$ -アルカノイル、例えば3-アミノ-3, 3-ジメチルプロピオニル、4-アミノブチリル、5-アミノペンタノイル、6-アミノヘキサノイル、 N - $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、例えば4- N -第3ブトキシカルボニルアミノブチリル、5- N -第3ブトキシカルボニルアミノペンタノイル、6- N -第3ブトキシカルボニルアミノヘキサノイル、ジ- $(C_1 \sim C_7)$ -アルキルアミノ- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、

例えばジメチルアミノアセチル、 $(C_8 \sim C_9)$ -シクロアルキルカルボニル、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルまたはシクロヘキシルカルボニル、アミノ- $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルカルボニル、例えば2-アミノシクロプロピルカルボニル、3-アミノシクロブチルカルボニル、3-アミノシクロペンチルカルボニル、4-アミノシクロヘキシルカルボニル、アミノ- $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルスルホニル、例えば3-アミノシクロペンチルスルホニル、4-アミノシクロヘキシルスルホニル、フェニル、トリフェニル- $(C_1 \sim C_2)$ -アルキル、例えばトリフェニルメチル、2-トリフェニルエチル、 $(C_8 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、例えばベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル、 $(C_8 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_2 \sim C_{11})$ -アルカノイル、例えばフェニルアセチル、フェニルプロパノイルまたはフェニルブタノイル、ベンゾイルまたはベンゼンスルホニル〔これらのそれぞれは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニルにより置換されていてよい〕、例えば4-クロロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、2-メトキシカルボニルベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、ベンゼンスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたはベンジルチオ〔これらのそれぞれは、場合によってはハロゲン、アミノ、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシまたは $(C_1 \sim C_7)$ -アルコキシカルボニルにより置換されていてよい〕例えば4-クロロベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニル、4-クロロベンジルチオ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_{12})$ -アルカノイル〔これは、ヒドロキシカル、アミノによって置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてよい〕例えば2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル、場合によっては保護されていてよいアミノ置換 $(C_8 \sim C_{10})$ アリールまたは $(C_3 \sim C_{10})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、例えば2-アミノ-3-フェニルプロピルまたは N -第3ブトキシカルボニル-2-アミノ-3-フェニルプロピル、 $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルまたは第3ブトキシカルボニル、置換された $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシカルボニル、例えば2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、 $(C_8 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシカルボニル、例

えばベンジルオキシカルボニル、1-または2-ナフチルメトキシカルボニル、または9-フルオレニルメトキシカルボニル、1-デオキシヘキソケトシル、または1-デオキシペントケトシル、例えば1-デオキシフラクトス-1-イル、1-デオキシソルボス-1-イルまたは1-デオキシリブロス-1-イル、ヘキソシルまたはペントシル、例えばマンノシル、グルコシルまたはガラクトシル、キシロシル、リボシルまたはアラビノシル、6-デオキシヘキソシル、例えばラムノシル、フコシルまたはデオキシグルコシル、アミノ糖残基、例えば2-アミノ-2-デオキシグルコシル、2-アセトアミド-2-デオキシグルコシル、2-アミノ-2-デオキシガラクトシルまたは2-アセトアミド-2-デオキシガラクトシル、ラクトシル、マルトシル〔結合した糖はピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕、H e t-カルボニルまたはH e t-スルホニル、例えばビペリジノ-4-カルボニル、モルホリノ-4-カルボニル、ピロリル-2-カルボニル、ビリジル-3-カルボニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビペリジルカルボニル、4-アミノ-1-ビペリジルカルボニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビペリジルスルホニル、4-アミノ-1-ビペリジルスルホニル、H e t-(C₁~C₆)-アルキル、例えば2-ビリジル-(C₁~C₆)-アルキル、3-ビリジル-(C₁~C₆)-アルキル、4-ビリジル-(C₁~C₆)-アルキル、H e t-(C₁~C₆)-アルカノイル、例えば2-ビリジル-(C₁~C₆)-アルカノイル、3-ビリジル-(C₁~C₆)-アルカノイル、4-ビリジル-(C₁~C₆)-アルカノイル、H e t-メルカプト-(C₁~C₆)-アルキルカルボニル、例えば2-ビリジルチオアセチル、〔H e tは、それぞれの場合において、ピロリル、イミダゾリル、ビリジル、ビリミジル、ピロリル、ビペリジルまたはモルホリノでありそしてこれらは(C₁~C₄)-アルキル、(C₁~C₄)-アルコキシカルボニル、(C₁~C₄)-アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-またはジ-(C₁~C₄)-アルキルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕であり、R² およびR² *が、それぞれ独立して、水素、カルボキシル、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、1-デカヒドロナフチルメチル、2-デカヒドロナフチルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-第3ブトキシベンジル、4-ヒドロキシ

ベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、(ベンゾジオキソラン-4-イル)メチル、4-クロロベンジル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル、2-(4-ビリジル)エチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、インドール-2-イルメチル、インドール-3-イルメチル、(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル、イミダゾール-4-イルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-チアゾリルメチル、3-ピラゾリルメチル、4-ビリミジルメチル、2-ベンゾ〔b〕チエニルメチル、3-ベンゾ〔b〕チエニルメチル、2-フリルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチルであり、R³、R³ *、R⁴、R⁴ *、R^{1 0} およびR^{1 0} *が、それぞれ水素であり、R⁵、水素、(C₁~C₆)-アルキルまたは薬学的に許容し得る陽イオンの1当量であり、R⁶ が、酸素であり、R⁶ およびR⁶ *が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれR⁶ およびR⁶ *およびこれらを結合している原子と一緒に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、R⁶ およびR⁶ *が、それぞれ相互に独立して、それぞれR² およびR² *として定義されるかまたはヒドロキシル、アセトキシ、第3ブトキシメチル、3-グアニジノプロピル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メルカプトメチル、(1-メルカプト-1-メチル)エチル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、N, N-ジメチルアミノ、N, N'-ジ- (ベンジルオキシカルボニル) グアニジノプロピル、2-ベンジルオキシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチルまたは4-ベンジルカルボニルアミノプロピルであり、R₁₁ およびR₁₁ *は、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり、本発明の上述した化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)は、-CH₂ N R^{1 4} -または-CH(OH)CH₂-より置換されていてもよく、R^{1 4} が、水素またはメチルである化合物および生理学的に許容し得る塩である。

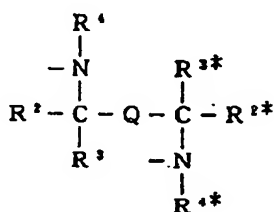
【0024】本発明の非常に特に好ましい化合物は、Qが、式I Iaの基であり、R¹ およびR¹ *が、それぞれ相互に独立して、水素、カルボキシル、(C₁~C₆)-アルキルスルホニル例えばメチルスルホニル、第3ブチルスルホニルまたはイソプロピルスルホニル、(C₁~C₆)-モノまたはジヒドロキシアシルスルホニル、例えば2-ヒドロキシエチルスルホニルまたは2-ヒドロキシプロピルスルホニル、モノ-、ジ-また

はトリヒドロキシ- ($C_1 \sim C_3$) -アルキル、例えば 1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル、1, 2-ジヒドロキシエチルまたはヒドロキシメチル、($C_1 \sim C_8$) -アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルまたは第3ブトキシカルボニル、($C_8 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシカルボニル、例えばベンジロキシカルボニルまたは1-または2-ナフチルメトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、($C_1 \sim C_4$) -アルカノイルオキシ- ($C_1 \sim C_8$) -アルキル、例えばアセトキシメチル、1, 2-ジアセトキシエチル、1, 2, 3-トリアセトキシプロピル、フェニル、トリフェニルメチル、($C_8 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_4$) -アルキル、例えばベンジル、ベンゼンスルホニル〔これは、場合によっては、ハロゲン、アミノ、($C_1 \sim C_4$) -アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、例えばベンゼンスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、-スルフィニルまたは-チオ〔これらは、場合によってはハロゲン、アミノ、($C_1 \sim C_4$) -アルキルまたはメトキシにより置換されていてもよい〕、例えば4-クロロベンジルスルホニル、ベンジルスルフィニルまたは4-クロロベンジルチオ、Het-カルボニルまたはHet-スルホニル、例えば4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビベリジルカルボニル、4-アミノ-1-ビベリジルカルボニル、4-第3ブトキシカルボニルアミノ-1-ビベリジルスルホニル、4-アミノ-1-ビベリジルスルホニル、Het- ($C_1 \sim C_4$) -アルカノイル、例えば2-ビリジルアセチルまたは3-ビリジルアセチル、Het-メルカプト- ($C_1 \sim C_8$) -アルキルカルボニル、例えば2-ビリジルチオアセチル〔Hetは、それぞれの場合においてピロリル、イミダゾリル、ビリジル、ビリミジル、ピロリジル、ビベリジルまたはモルホリノでありそしてこれらの基はメチル、アミノおよび($C_1 \sim C_4$) -アルコキシカルボニルアミノからなる群からの1または2個の同一または異なる基により置換されていてもよい〕、アミノ- ($C_8 \sim C_{10}$) -シクロアルキルカルボニル、例えば2-アミノシクロプロピルカルボニル、3-アミノシクロプロピルカルボニル、3-アミノシクロペンチルカルボニル、4-アミノシクロヘキシルカルボニル、($C_1 \sim C_8$) -アルカノイル〔これは、ヒドロキシルおよびアミノにより置換されておりそして場合によってはフェニルまたはシクロヘキシルにより置換されていてもよい〕、例えば2-アミノ-1-ヒドロキシ-4-メチルベンチル、場合によつては保護されていてもよいアミノ-置換フェニル-またはシクロヘキシル- ($C_1 \sim C_8$) -アルキル、例えば2-アミノ-3-フェニルプロピルまたはN-第3ブトキシカルボニル-2-アミノ-3-フェニルプロピル、アミノ、($C_1 \sim C_4$) -ア

ルコキシカルボニルアミノ、ベンジロキシカルボニルアミノ、1-デオキシヘキソクトシルまたは1-デオキシペンチンクトシル、例えば1-デオキシフラクトス-1-イル、1-デオキシソルボス-1-イルまたは1-デオキシリブロス-1-イル、ヘキソシルまたはペンチシル、例えばマンノシル、グルコシル、またはガラクトシル、またほキシロシル、リボシルまたはアラビノシル〔結合した糖は、ピラノースまたはフラノース形態にあることができる〕であり、 R^2 および R^2 *が、それぞれ相互に独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、第2ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、4-第3ブチルベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジヒドロキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチルまたは2-(4-ビリジル)エチルであり、 R^3 、 R^3 *、 R^4 、 R^4 *、 R^{10} および R^{10} *が、それぞれ水素であり、 R^5 および R^5 *が、上述したように定義されるものであり、 R^6 および R^6 *が、それぞれ相互に独立して、水素であるか、またはそれぞれ R^5 および R^5 *およびこれらを結合している原子と一緒に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンまたは2-アザビシクロオクタン骨格を形成し、 R^6 および R^6 *が、それぞれ相互に独立して、上記においてそれぞれ R^5 および R^5 *として定義した通りであり、 R^{11} および R^{11} *が、それぞれ相互に独立して、水素、ヒドロキシルまたはアセトキシであり本発明の上記化合物の主鎖中の1または2個以上のアミド基(-CONH-)が、-CH₂NH-または-CH-(OH)CH₂-により置換されていてもよい化合物およびその薬学的に許容し得る塩である。【0025】さらに、式Iの特に好ましい化合物は、*を有しているおよび*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、Qが、式IIaの基であり、Yが、酸素であり、Aが、式IV〔式中、E、FまたはGは、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Nva、Nle、Phe、Tyr、AspまたはGluでありそしてn+o+pが0または1である〕の基であり、Dが、 R^1 または式VまたはVIの基であり、 R^1 が、水素、($C_1 \sim C_8$) -アルキルスルホニル、($C_8 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_2$) -アルキル、トリフェニルメチル、($C_1 \sim C_8$) -アルコキシカルボニルまたは($C_8 \sim C_{10}$) -アリール- ($C_1 \sim C_2$) -アルコキシカルボニルであり、 R^2 が、水素、フェニルまたはベンジルであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} および R^{11} が水素であり、 R^6 が、

酸素であり、そしてR⁹が、水素、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、第2ブチル、イソブチル、ベンジル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチル、2-(メチルスルフィニル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、インドール-2-イル-メチルまたはインドール-3-イル-メチルである化合物およびその薬学的に許容し得る塩である。同様に非常に好ましいものとしてあげることのできる化合物は、*を有しているおよび*を有していない基および記号が、それぞれの場合において同一であり、Qが、式I Iaの基であり、Yが、酸素であり、Aが式IV〔式中、E、FまたはGは、Val、Phe、Ile、またはAspでありそしてn+o+pは、0または1である〕の基であり、Dが、R¹または式VまたはVIの基であり、R¹が、水素、(C₁~C₈)-アルキルスルホニル、フェニル-(C₁~C₂)-アルキル、トリフェニルメチル、(C₁~C₈)-アルコキシカルボニルまたはフェニル-(C₁~C₂)-アルコキシカルボニルであり、R²が、水素、フェニルまたはベンジルであり、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰およびR¹¹が水素であり、R⁶が、水素または(C₁~C₄)-アルキルであり、R⁷が、酸素であり、そしてR⁸が、水素、イソプロピル、第2ブチル、ベンジル、カルボキシメチル、1-ナフチルメチル、2-(メチルチオ)エチルまたはインドール-2-イル-メチルである化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。

【0026】本発明は、また、末端カルボキシル基を有するフラグメントまたはその反応性誘導体を遊離アミノ基を有する相当するフラグメントにカップリングさせ、*30



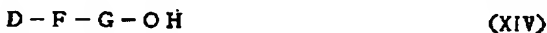
(XIX)

の基である。

【0029】標的分子が、対称的でない場合は、凡らく末端アミノ基に対して保護されている式XV~XVII Iのフラグメントとは別な他のフラグメントを使用することができる。アミド結合を生成するのに適した方法は、例えば、Houben-Weyl, Methode der organischen Chemie, Volume 15/2; Bodansky等, Peptide Synthesis, 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) またはGross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology (Academic Press,

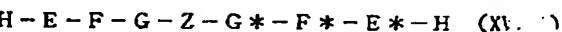
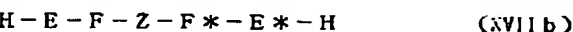
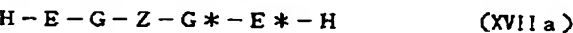
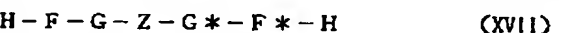
*必要に応じて、他の官能性基を保護するために一時的に導入した保護基を除去しそして必要に応じて、この方法で得られた化合物をその生理学的に許容し得る塩に変換することからなる式(I)の化合物を製造する方法に関するものである。

【0027】末端カルボキシル基を有する式(I)の化合物のフラグメントは、例えば次の式を有す。



相当する説明は、*を有する同様な基にも適用される。

【0028】末端アミノ基を有する式(I)の化合物のフラグメントは、例えば次の式を有す。



上記式において、Zは式(XIX)

【化10】

New York 1979)に記載されている。好ましくは、次の方法が使用される。アルコール成分としてN-ヒドロキシサクシニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは3-ヒドロキシ-4-オキシ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンを使用する活性エステル法、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)のようなカルボジイミドまたはn-プロパンホスホン酸無水物(PPA)を使用するカップリングおよび塩化ビバロイルまたはクロロギ酸エチルまたはイソブチルを使用する混合無水物法、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)のようなホスホニウム試薬または2-(1H-ベンゾトリアゾ-

ル-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) のようなウロニウム試薬を使用するカップリング。

【0030】(a) 式(V)または(V*)によりカバーされる式(VIII)または(VIII*)のフラグメントは、アミノ酸を製造する一般的方法により合成される。

(b) 式(VI)または(VI*)によりカバーされる式(VIII)または(VIII*)のフラグメントは、例えばカイラリティーの中心を保持しながら、相当するアミノ酸から出発して、合成することができる。稀鉍酸中における-20℃~50℃でのジアゾ化によって、 α -プロモカルボン酸または乳酸を経て α -トルフルオロメタンスルホニルオキシカルボン酸となし、これをR¹ およびR^{1'} またはR^{1*} およびR^{1'*} を有する求核化合物と反応させることができる。または、この化合物は、例えばマロン酸エステルから出発して製造される。このマロン酸エステルのアルキル化によってモノ-またはジ置換されたマロン酸エステルを得、これを脱カルボキシル化によって加水分解後所望の誘導体に変換する。

(c) 式(VII)または(VII*)によりカバーされる式(VIII)または(VIII*)のフラグメントは、カイラリティーの中心を保持しながら相当する α -アミノ酸から出発して製造される。稀鉍酸中における-20℃~50℃でのジアゾ化によって乳酸を得、これをR¹ またはR^{1*} を有する求電子化合物と反応させることができる。

【0031】式(IX)、(X)、(XI)、(VII) および(XIII)(XIV) および(XIVa) のフラグメントは、アミノ酸およびペプチドを製造する一般的な既知方法によって合成される。式XVのフラグメントは、既知の方法[K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume, 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus Chemistry, Vol. 8, 515頁]によって合成される。好ましくは、次の方法が使用される。

【0032】1. 既知の方法によって、例えば、次亜*

* 燐酸または次亜燐酸エステル[S. J. Fitch, J. Am. Chem. Soc. 86(1964)61]をアルデヒドおよびベンジルアミンからのシッフ塩基[H. Schmidt, Ber. 81(1948)477; W. M. Linfield等, J. Org. Chem. 26(1961)4088]と反応させることによって、上記次亜燐酸または次亜燐酸エステルをアルデヒドおよびジベンジルアミンからのマンニッヒ塩基[L. Maier, Helv. Chim. Acta 50(1967)1742]と反応させることによって、上記次亜燐酸または次亜燐酸エステルをアルデヒドと反応させて相当する1-置換ビス(ヒドロキシメチル)ホスホナウス酸[V. Ettel等, Collect. Czech. Chem. Commun. 26(1961)2087]を得そして既知方法によるベンジルアミノ基によるヒドロキシル基の置換[K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore in Griffiths, ed., Phosphorus Chemistry, Vol. 8, 515頁]によって式XVa

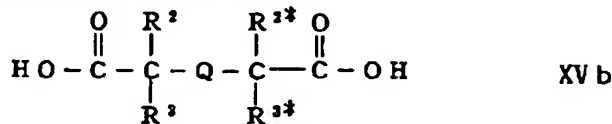


(式中、Bはベンジルである)の化合物を合成する。

2. 既知の方法による式XVaの化合物の接触水素添加[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, New York 1981]によって、式XVの化合物を合成する。式XVI、XVIIおよびXVIIIのフラグメントは、アミノ酸およびペプチドを製造する一般的な既知の方法により合成される。

【0033】式Iの化合物の1個または2個以上のアミド基は、-CH₂NR^{1 4} -, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂ -, -CH₂CH₂ -, -CH=CH- (シスおよびトランス)、-COCH₂ -, -CH(OH)CH₂ -, -CH₂SO-, -CH₂SO₂ -, -COO-, -P(O)(OR^{1 5})CH₂ -, -P(O)(OR^{1 5})₂NH-または-NH-CO-により置換されていてもよい。式XVb

【化11】



の化合物は、既知方法〔K. Sasse in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U. -H. Felcht in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Volume 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982〕によって、好ましくはオレフィンに対する次亜リン酸または次亜リン酸塩のラジカル付加によって得ることができる。この型のペプチド類似化合物は、例えば以下の文献に見出すことのできる既知方法によって製造することができる。

A. F. Spatola in "Chemistry Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins" 1983 (B. Weinstein et al., eds.) Marcel Dekker, New York, p. 267 (review article); J. S. Morley, Trends Pharm Sci. (1980) p. 463~468 (review article); D. Hudson et al., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14, 177~185 (-CH₂NH-, -CH₂CH₂-); A. F. Spatola et al., Life Sci. (1986), 38, 1243~1249 (-CH₂-S-); M. M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1982) 307~314 (-CH=CH-, cis and trans); J. K. Whitesell et al., Chirality 1, (1989) 89~91 (-CH=CH-trans) R. G. Almquist et al., J. Med. Chem. (1980), 23, 1392~1398 (-COCH₂-); C. Jennings-White et al., Tetrahedron Lett. (1982) 23, 2533 (-COCH₂-); M. Szelke et al., EP-A 45665 (1982), CA: 97: 39405 (-CH(OH)CH₂-); M. W. Holladay et al., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401~4404 (-CH(OH)CH₂-); V. J. Hruby, Life Sci. (1982), 31, 189~199 (-CH₂-S-); N. E. Jacobsen, P. A. Barlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 654~657 (-P(O)(OR)NH-).

【0034】保護基の導入および除去のような式Iの化合物の製造前および製造後に必要な操作は、文献から知られておりそして例えばT. W. Green "Prot

ective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981)に記載されている。塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、それ自体既知の方法で、例えば、塩基性基を有する式Iの化合物を適当な酸の化学量論的な量とまたは酸性基を有する式Iの化合物を適当な塩基の化学量論的な量と反応させることによって製造される。式Iの化合物の合成において生成される立体異性体の混合物、特にジアステレオマーの混合物は、分別結晶またはクロマトグラフィーによってそれ自体既知の方法で分離することができる。

【0035】本発明による式Iの化合物は、酵素-阻害性を有している。特に、これらの化合物は、HIVプロテアーゼの作用のようなレトロウィルスアスパルチルプロテアーゼの作用を阻害する。ミリ〜サブナノモル範囲の酵素-阻害作用は、次のようにして測定することができる。

【0036】試験の原理

現在まで使用されているHIVプロテアーゼの基質は、とりわけ、ヘプタペプチド: H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH (P. L. Darke等, Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297~303)である。HIVプロテアーゼは、第2のPheおよびProとの間で基質を分裂する。驚くべきことには、このシーケンスにおける5-オキサプロリンによるプロリンの置換は、HIVプロテアーゼによってかなり急速に分裂できる基質を与えそしてその結果少量の酵素を使用してより急速な分析を行うことを可能にすることが見出された。

【0037】HIVプロテアーゼの阻害を試験する一般的な操作

(a) 基質溶液の製造

H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH (H-Opr-OH=5-オキサプロリン) 2mgを、MGTE 15緩衝液(できれば、超音波を使用) 1mlに溶解しそして次に滅菌フィルター(0.45μm)を通して濾過する。

(b) 阻害剤溶液の製造

所望のモル濃度の2.5倍の阻害剤を、溶液の各mlに計量して入れそしてDMSO(最終容量の10%)に溶解する。この溶液をMGTE 15緩衝液でうすめて最終容量となしそして滅菌フィルター(0.45μm)を通して濾過する。

(c) プロテアーゼ溶液の製造

HIVプロテアーゼ溶液5μlを、必要に応じてMGTE 25緩衝液でうすめる。

(d) 試験操作

基質溶液10μlの各試料を、スクリーキャップを有する各試験管(16×100)にビペットで入れる。空試験のために、DMSO 10%を含有するMGTE

15緩衝液10μlを、ビベットで入れる。阻害剤溶液の1.0μlの試料を他の試験管に入れる。それぞれの試料を5~10分37℃で培養しそしてプロテアーゼ溶液5μlを加える。37℃で2時間反応した後、10ま*

*たは20μl (HPLC装置の感度によって)をビベットでそれぞれの試料から取出し、マイクロバイアルに移しそしてHPLC溶剤120μlでうすめる。

(e) HPLC分析条件:

溶剤系: 0.1M 磷酸 (pH2.5) 80 (w/w) %

アセトニトリル 20 (w/w) %

カラム: Merck LICHROSORB[®] RP18 (5μm) 250×4

流速: 1ml/分

カラム温度: 42℃

デテクターパラメーター: 215nm、0.08AUF、18.2℃

分析時間: 11分

基質に対する保持時間: 8.1分

N-末端テトラペプチドに対する保持時間: 3.9分

(f) 必要な溶剤

※ ※ (1) MGTE15緩衝液

モルホリノエタンスルホン酸 (MES) 20mM

グリセロール 15% (w/v)

トライトンX100 0.1% (v/v)

EDTA 5mM

NaCl 0.5M

フェニルメチルスルホニルフルオリド (PMSF) 1mM

(2) MGTE25緩衝液

★組成と同様である。

組成は、次の点において異なる以外はMGTE 15の★

グリセロール 2.5% (w/v)

+ジチオスレイトール (DTT) 1mM

MES、EDTA、NaCl、DTTおよびPMSFを、三角フラスコに計量して入れそして少量の水に溶解しそしてpHを6に調節する。適当な量のグリセロールを目盛のついたフラスコに計量して入れそしてトライトン[®] X100をビベットで入れる。この水溶液を目盛のついたフラスコに入れ、これを水で印までにする。

(3) HPLC溶剤

オルト-磷酸 (FLUKA特別純粋な級) の0.1M溶液を、製造する。この溶液をトリエチルアミン (FLUKA特別純粋な級) で正確にpH2.5に調節する。溶液の重量を測定しそして適当な量のアセトニトリル (n. b. hood) を計量して入れる。十分に混合しそして約5分99.999%ヘリウムで脱ガスする。

(g) 評価

この場合において選択された条件下において、酵素的分裂において生成されたN-末端テトラペプチドからヘプタペプチドを分離する。テトラペプチド+ヘプタペプチドの総計に対するテトラペプチドピークの%は、分裂し

た割合に相当する。

【0038】標的ペプチドは、ノババイオケムからのFmoc-Ile-OHでエステル化したp-ベンジルオキシベンジルアルコール (添加約0.5ミリモル/樹脂1g) に対するFmoc法およびアブライドジオシステムからのモデル430Aペプチド合成器を使用して段階的に合成した。樹脂1gを使用しそして合成をFmoc法に対して変形した合成プログラムを使用して実施した。次のアミノ酸誘導体を使用した。Fmoc-Gln-OH、Fmoc-Oprr-OH、Fmoc-Phe-OObt、Fmoc-Asn-OHおよびFmoc-Ser(tBu)-OObt、Fmoc-Oprr-OHを合成するために、Vasella等 [J. C. S. Chem. Comm. 1981, 97~98] の方法を使用してH-Oprr-OtBuを合成し、これをNaHCO₃の存在下においてジオキサン/水 (1:1) 中でFmoc-Osuと反応させる。トリフルオロ酢酸による第3ブチルエステルの次の分裂は、Fmoc-Oprr-OH

を与える。それぞれの場合において、遊離カルボキシル基を有するアミノ酸誘導体1ミリモルを、HOObt 0.95ミリモルと一緒に計量して合成器のカートリッジに入れる。これらのアミノ酸は、DMF 4mlに溶解しそしてDMF中のジソプロピルカルボジイミドの0.55モル溶液2mlを加えることによって、カートリッジ中で直接予備活性化する。他のアミノ酸のHOObtエステルをNMP 6mlに溶解しそして次に、反応系内で予備活性化したアミノ酸と同様に、予めDMF中の20%ピペリジンで脱ブロックした樹脂にカップリングさせる。合成の完了後、ペプチドを樹脂から分裂し、同時に陽イオントラップとしてチオアニソールおよびエタンジチオールを使用してトリフルオロ酢酸により側鎖保護基を除去する。残留する残留物を、10%強度の酢酸を使用してアルキル化デキストランゲル上でクロマトグラフィー処理する。純粋なペプチドを含有するフラクションを合しそして凍結乾燥する。

Mass spectrum (FAB): 854 (M+H⁺)

Amino-acid analysis Asp: 0.98; Ser: 0.80; Glu: 1.00; Ile: 1.05; Phe: 2.10; NH₃: 1.76.

【0039】本発明は、また医薬としての式Iの化合物の使用およびこの化合物を含有する薬学的組成物に関するものである。霊長類、特にヒトにおける使用が好ましい。薬学的組成物は、無機または有機の薬学的に利用できる賦形剤と一緒に式Iの活性な化合物の有効量を含有する。鼻内的、静脈内的、皮下的または経口的使用が、可能である。活性な化合物の投与量は、温血動物の種類、体重、年齢および投与方法に依存する。本発明の薬学的組成物は、それ自体既知の溶解、混合、顆粒化または被覆方法で製造される。

【0040】経口的使用に対する形態においては、活性化合物をこの目的に対して慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤または不活性希釈剤と混合しそして慣用の方法によって、適当な投与形態、例えば錠剤、被覆錠剤、硬質ゼラチンカプセル、水性、アルコール性または油性懸濁液または水性、アルコール性または油性溶液に変換する。使用し得る不活性ベヒクルの例は、アラビヤゴム、マグネシヤ、炭酸マグネシウム、磷酸カリウム、ラクトース、グルコース、フマル酸ステアリルマグネシウム、または澱粉、特にとうもろこし澱粉である。製造は、乾式または湿式顆粒として行われる。適当な油性賦形剤または溶剤は、植物または動物油、例えばヒマワリ油および肝油である。

【0041】皮下または静脈内的投与においては、活性化合物またはその生理学的に許容し得る塩を、必要に応じてこの目的に対して慣用の物質、例えば可溶化剤、乳化剤または他の補助剤と一緒に、溶液、懸濁液または乳濁液に変換する。適当な溶剤の例は、水、生理食塩溶液

またはアルコール、例えばエタノール、プロパンジオールまたはグリセロール、ならびに糖溶液、例えばグルコースまたはマンニトール溶液またはさもなければこれらの種々な溶剤の混合物である。

【0042】同様に、注射できるデボー処方を使用することができる。使用し得る薬剤形態の例は、油性結晶懸濁液、マイクロカプセル、桿状体または移植片である。後者は、例えばポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体またはヒトアルブミンを基にしたような組織相溶性重合体、特に生物分解性重合体からなることができる。

略号のリスト

Boc: 第3ブチルオキシカルボニル

Chg: シクロヘキシルグリシル

d: 二重線

TLC: 薄層クロマトグラフィー

DCC: ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM: ジクロロメタン

DMF: ジメチルホルムアミド

DMAp: 4-ジメチルアミノピリジン

DMSO: ジメチルスルホキシド

EDAC: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

EA: 酢酸エチル

FAB: 速原子衝撃

HOBt: ヒドロキシベンゾトリアゾール

i. Vac: 真空中

m: 多重線

M: 分子ピーク

NEM: N-エチルモルホリン

Npg: ネオペンチルグリシル

MS: 質量スペクトル

PPA: n-プロピルホスホン酸無水物

RT: 室温

s: 単一線

m. p.: 融点

t: 三重線

Tbg: 第3ブチルグリシル

TBTU: 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

THF: テトラヒドロフラン

Thia: 2-チエニルアラニル

Z: ベンジルオキシカルボニル

アミノ酸に対して使用する他の略号は、ペプチド化学において慣用〔例えばEur. J. Biochem. 138 (1984), 9~37に記載されているような〕の3文字コードに相当する。特に明らかに示さない限り、アミノ酸は常にL配置である。

【0043】

【実施例】以下の実施例は、本発明を説明するために記

載するものであって、本発明を限定するものではない。

実施例1 a

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸ビス(ヒドロキシメチル)ホスフィン酸

H₃PO₂ (50%) 100 g (0.76モル)、濃HCl 1500 ml およびパラホルムアルデヒド 47.5 g (1.58モル)の混合物を、はじめに60℃で2時間それから還流下で3日間攪拌する。冷却後、水を回転蒸発器中で除去しそして残留物をトルエンとともに4回以上共蒸発する。残留物は、粘稠な油の形態の生成物(86 g, 90%)である。このものを、さらに精製することなしに反応させる。

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸クロライド

ビス(ヒドロキシメチル)ホスフィン酸 80 g (0.63モル)を、攪拌しながら、沸騰SOCl₂ 500 gに滴加する。添加完了後、混合物を、さらに3時間還流下で沸騰させる。過剰の塩化チオニルを大気圧下における蒸溜により除去しそして残留物を分溜により分別する。生成物は、85~98℃/3~3.5 mmで沸騰する(収量: 91 g, 79%)

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸

得られた酸クロライド 17 g (94ミリモル)を、攪拌しながら、蒸留水 20 ml に滴加しそして室温で1時間攪拌する。次に、混合物を濾過しそして濾液を蒸発乾固する。残留物は、白色の固体(m.p.: 75~78℃)である(収量: 12.5 g, 82%)。

ビス(ベンジルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(クロロメチル)ホスフィン酸 12 g (74ミリモル)を、徐々に、攪拌しながら、室温でベンジルアミン 80 gに加える。この間に、温度は僅かに上昇する。次に、混合物を、115℃で24時間加熱する。過剰のベンジルアミンを真空蒸溜により除去しそして白色の残留物を蒸留水 150 ml に溶解し、濾過しそして濃HCl 30 ml と混合しそして室温で1時間攪拌する。白色の沈澱を吸引濾去し、水で洗浄し次にP₂O₅上で乾燥する。収量: 20 g (79%)。m.p.: 254℃。

ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(ベンジルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩 20 g (59ミリモル)を、氷酢酸 500 ml に溶解しそしてPd/C (5%) 3 gを使用して3日間H₂で水素添加する。触媒を濾去しそしてソックスレー抽出器中で水で抽出する。水を濃縮し生成物を析出させる(収量: 6.2 g (66%)。m.p.: 290℃)。

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

ビス(アミノメチル)ホスホナウス酸塩酸塩 37 mg を、N-第3ブトキシカルボニル-L-バリン 98 mg、NEM 0.57 ml およびHOBT 60 mg と一緒に、DMF 2 ml に溶解する。0℃でEDAC

85 mgを加え次いでこの温度で1時間およびRTで一晩攪拌する。溶剤を回転蒸発器中で真空除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。収量は97 mg (81%)である。

MS (FAB): 523 (M+H)⁺; 423; 323 [0044] 実施例1 b

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸の他の製造

ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩を、DE 28 05 074の方法により上述したように合成する。

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

NEM 3.45 g (30ミリモル)を、0℃で、DMF 70 ml 中のN-第3ブトキシカルボニル-L-バリン 6.52 g (30ミリモル) およびTBTU 9.63 g (30ミリモル)に徐々に滴加する。添加完了後に、混合物をさらに15分0℃で攪拌する。次に、同様に、0℃で、水 70 ml に溶解したビス(アミノメチル)のホスフィン酸塩酸塩 1.6 g (10ミリモル)を滴加する。冷却を止めそして混合物を室温でさらに5時間攪拌する。溶剤を、回転蒸発器中で除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH/AcOH: 18/1/1)により精製する。収率: 46%。

¹H-NMR (270 MHz/DMSO/TMS):

0.82 (dd, 12H)、1.37 (s, 18H)、1.95 (m, 2H)、3.03 (d, ブロード, 4H, J_{PH} = 10 Hz)、3.81 (dd, 2H)、6.74 (d, ブロード, 2H)、7.75 (s, ブロード, 2H)

MS (FAB): 567 (M+2Na-H)⁺、545 (M+Na)⁺

[0045] 実施例2

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-アミノメチル)-ホスフィン酸

実施例1と同様にして、ビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニルから合成する。

MS (FAB): 619 (M+H)⁺、519、419

実施例3

N, N'-ビス(L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩 N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸 220 mg (0.35ミリモル)を、1/1のジオキサン/メタノール中のHClの3N溶液 10 ml 中で室温で1時間攪拌する。溶液中の揮発性成分を、真空除去しそして残留物を、さらに精製することなしに次の工程に使用する。

MS (FAB): 391 (M+H)⁺

実施例4

N, N'-ビス〔2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル〕-L-フェニルアラニルアミノメチル〕ホスフィン酸
実施例1と同様にして、N, N'-ビス(L-フェニルアラニル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオン酸〔J. Med. Chem. 31 (1988) 1839〕から合成する。

MS (FAB) 1047 (M+Na)⁺、1025 (M+H)⁺

実施例5

N, N'-ビス(L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸2.4g(46ミリモル)を、メタノール/ジオキサン(1:1)中のHClの3N溶液中で室温で3時間攪拌する。溶液の揮発性成分を真空除去しそして残留物をメタノールにとりそしてジエチルエーテル200ml中で沈澱させる。収率:80%。

¹H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.95(d, 12H); 2.08(m, 2H); 3.31(s, ブロード, 4H); 3.69(d, 2H); 8.17(s, ブロード, 6H); 8.68(s, ブロード, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 335 (M+2Li-H)⁺

【0046】実施例6

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸 NEM39mg(0.34ミリモル)を、0℃で、アセトニトリル50mlに溶解したN-第3ブトキシカルボニルフェニルアラニン91mg(0.34ミリモル)およびTBTU109mg(0.34ミリモル)に滴加する。混合物を、0℃で10分攪拌しそして次にアセトニトリル/水(1:1)30mlに溶解したN, N'-ビス(L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩50mg(0.15ミリモル)およびNEM32mg(0.2ミリモル)を滴加する。冷却を止めそして混合物を室温で3時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器中で除去しそして残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/メタノール/AcOH/H₂O:100/10/1/1)によって精製する。収率:63%

¹H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.85(dd, 12H); 1.28(s, 18H); 2.01(m, 2H); 2.72(t, 2H); 2.98(d, 2H); 3.13(s, ブロード, 4H); 4.13~4.32(m, 4H); 7.05(d, 2H); 7.11~7.32(m, 10H); 7.83(s, ブロード, 2H); 8.21(s, ブロード, 2H)

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 829 (M+2Li-H)⁺; 823 (M+Li)⁺

実施例7

N, N'-ビス(L-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸30mgから合成する。収率:84%。

¹H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.90(d, 12H); 1.97(m, 2H); 2.91(dd, 2H); 3.19(dd, 2H); 3.35(s, ブロード, 4H); 4.17(t, ブロード, 2H); 4.28(t, 2H); 7.20~7.48(m, 10H); 8.13(s, ブロード, 6H); 8.60(d, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 629 (M+2Li-H)⁺; 623 (M+Li)⁺

実施例8

N, N'-ビス(2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル)-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスホン酸塩酸塩から合成する。収率:35%。

¹H-NMR(270MHz/DMSO/TMS): 0.85(d, 12H); 1.12(s, 18H); 1.98(m, 2H); 2.87(d, 2H); 3.0~3.7(m, 約12H); 4.18(m, 2H); 7.29~7.93(m, 14H); 8.19(d, 2H); 8.28(d, 2H)

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 967 (M+2Li-H)⁺; 961 (M+Li)⁺

実施例9

N, N'-ビス(2S-(1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-フェニルプロピオニル)-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-フェニルプロピオン酸〔J. Med. Chem. 31 (1988) 1839〕から合成する。収率:43%。

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 867 (M+2Li-H)⁺; 861 (M+Li)⁺

実施例10

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-グリシル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にしてN, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニルグリシンから合成する。収率:71%。

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 6

57

49 (M+2Li-H)⁺; 643 (M+Li)⁺

【0047】実施例11

N, N'-ビス(グリシル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-グリシル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 79%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 449 (M+2Li-H)⁺; 443 (M+Li)⁺

実施例12

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-D-フェニルアラニル-L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニル-D-フェニルアラニンから合成する。収率: 55%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 829 (M+2Li-H)⁺; 823 (M+Li)⁺

実施例13

N, N'-ビス(D-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-D-フェニルアラニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 85%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 629 (M+2Li-H)⁺; 623 (M+Li)⁺

実施例14

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-メチオニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニル-L-メチオニンから合成する。収率58%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 797 (M+2Li-H)⁺; 791 (M+Li)⁺

実施例15

N, N'-ビス(L-メチオニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-メチオニル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率75%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 597 (M+2Li-H)⁺; 591 (M+Li)⁺

【0048】実施例16

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-トリブチル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例6と同様にして、N, N'-ビス(L-バリルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩および第3ブトキシカルボニル-D-トリブトファンから合成する。収率: 44%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 9

58

07 (M+2Li-H)⁺; 901 (M+Li)⁺

実施例17

N, N'-ビス(D-トリブチル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-トリブチル-L-バリル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 75%MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 707 (M+2Li-H)⁺; 701 (M+Li)⁺

10 実施例18

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3ブトキシカルボニル-L-イソロイシンおよびビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率: 46%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 563 (M+2Li-H)⁺; 557 (M+Li)⁺

実施例19

N, N'-ビス(L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 82%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 363 (M+2Li-H)⁺; 357 (M+Li)⁺

実施例20

N, N'-ビス(2S-(1, 1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル-L-イソロイシル-アミノメチル)ホスフィン酸

30 実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-イソロイカレアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率42%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl): 995 (M+2Li-H)⁺; 989 (M+Li)⁺

【0049】実施例21

N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-アスパラギン-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3ブトキシカルボニル-L-アスパラギンおよびビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率: 59%

MS (FAB): 597 (M+2Na-H)⁺; 575 (M+Na)⁺

実施例22

N, N'-ビス(L-アスパラギン-アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩

実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-アスパラギン-アミノメチル)ホスフィン酸から合成する。収率: 74%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl): 365 (M+2Li-H)⁺; 359 (M+Li)⁺

50

実施例23

N, N'-ビス(2S-(1,1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)プロピオニル)-L-アスパラギンイルアミノメチル)ホスフィン酸
実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-アスパラギンイルアミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率：23%

MS (FAB/トリエタノールアミン/LiCl) : 997 (M+2Li-H)⁺、991 (M+Li)⁺

実施例24

モノエチルビス[N-ベンジル-(アミノフェニル)メチル]ホスフィネート

無水エタノール10ml中の無水のH₃PO₂ 1.65g (25ミリモル)を、無水エタノール50ml中の(N-ベンジル)ベンジリイミン10g (50ミリモル)に加える。次に、混合物を、湿気を排除しながら、還流下で6時間煮沸する。それを濾過しそして0℃で結晶化させる(ジアステレオマーの1:1混合物)。収率：8%

m. p. : 134~136℃

¹H-NMR (270MHz/CDCl₃/TMS) : 0.8 (t, 3H) ; 3.15~3.82 (m, 6H) ; 4.28および4.32 (それぞれd, 総計：2H, J_{PH} = 16Hz) ; 7.17~7.41 (m, 2OH, Ar-H)

MS (FAB, トリフルオロ酢酸, LiCl) : 491 (M+Li)⁺ ; 485 (M+H)⁺

実施例25

ビス[N-ベンジル-(アミノフェニルメチル)ホスフィン酸

無水のAlCl₃ 0.1gを、無水のトルエン60ml中の(N-ベンジル)ベンジリイミン10g (50ミリモル)および無水のH₃PO₂ 1.65g (25ミリモル)に加える。次に混合物を、湿気を排除しながら、6時間還流下で煮沸する。それを水で3回洗浄しそしてMgSO₄上で乾燥し、次に溶剤を蒸発する。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する(ジアステレオマーの1:1混合物)。収率：8%

¹H-NMR (270MHz/CDCl₃/TMS) : 3.44~3.72 (dd, 4H) ; 4.09 (d, 2H, J_{PH} = 16Hz) ; 7.03~7.45 (m, 2OH)。

MS (FAB) : 469 (M+2Li-H)⁺

【0050】実施例26

ビス[N-トリフェニルメチル-(1-アミノ-2-フェニル)エチル]ホスフィン酸

フェニルアセトアルデヒド6g (0.05モル)およびトリフェニルメチルアミン13g (0.05モル)を、無水のトルエン200mlに溶解し、無水の氷酢酸5mlを加えそして次に水の共沸除去下で10時間煮沸す

る。フェニルアセトアルデヒド-トリフェニルメチルイミンを、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。収率：74%

MS (DCI) : 362 (M+H)⁺

実施例25と同様にして、H₃PO₂およびフェニルアセトアルデヒド-トリフェニルメチルイミンからビス[N-トリフェニルメチル-(1-アミノ-2-フェニル)エチル]ホスフィン酸を合成する。収率：5%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 801 (M+2Li-H)⁺、795 (M+Li)⁺

実施例27

ビス(1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸塩酸塩

ビス[N-トリフェニルメチル-(1-アミノ-2-フェニル)エチル]ホスフィン酸6.5g (0.6ミリモル)を、メタノール性HCl (約3N) 100mlに溶解しそして30℃で10時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器で除去しそしてエタノールとともに4回共蒸発する。それを水に溶解しそして水相をCH₂Cl₂で2回抽出し、溶剤を回転蒸発器中で除去しそして生成物を乾燥する(ジアステレオマーの混合物)。収率：70%。

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 317 (M+2Li-H)⁺、311 (M+Li)⁺

【実施例28】N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸

実施例1bと同様にして、第3ブトキシカルボニル-1-バリンおよびビス(1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸塩酸塩から合成する(ジアステレオマーの混合物)。収率：48%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 715 (M+2Li-H)⁺、709 (M+Li)⁺

実施例29

N, N'-ビス(L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エルチホスフィン酸実施例5と同様にして、N, N'-ビス(第3ブトキシカルボニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸から合成する(ジアステレオマーの混合物)。収率：75%

MS (FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 515 (M+2Li-H)⁺、509 (M+Li)⁺

実施例30

N, N'-ビス(2S-(1,1-ジメチルエチルスルホニルメチル)-3-(1-ナフチル)-プロピオニル-L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸

実施例4と同様にして、N, N'-ビス(L-バリル-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸から合成する(ジアステレオマーの混合物)。収率：41%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 1174 (M+2Li-H)⁺

61

【0051】実施例31

N, N' -ビス(ベンジルオキシカルボニル-L-バリン-1-アミノメチル)ホスフィン酸

実施例1bと同様にして、ベンジルオキシカルボニル-L-バリンおよびビス(アミノメチル)ホスフィン酸塩酸塩から合成する。収率66%

MS (FAB) : 635 ($M+2Na-H$)⁺、613 ($M+Na$)⁺

実施例32

62

N, N' -ビス(ベンジルオキシカルボニル-L-バリン-1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸
実施例1bと同様にして、ベンジルオキシカルボニル-L-バリンおよびビス(1-アミノ-2-フェニル)エチルホスフィン酸塩酸塩から合成する(ジアステレオマーの混合物)。収率: 39%

(FAB, トリエタノールアミン, LiCl) : 783 ($M+2Li-H$)⁺、777 ($M+Li$)⁺